UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1973 – N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE CERTAINES MENINGITES AIGUES PURULENTES PAR L'ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Septembre 1973

par

BENSEMMANE Hamdane

Né le 24 Octobre 1944 à AUMALE

Membres du Jury

MM. **A. AIT-KHALED,** Professeur de Clinique de Maladies Infectieuses .... } **Président**

M. DRIF, Professeur de Clinique de Médecine Expérimentale ....

M. BENHASSINE, Maître de Conférences Agrégé (Microbiologie) ..... } **Juges**

J.P. GRANGAUD, Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie et Puériculture) ....

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1973 – N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE CERTAINES MENINGITES AIGUES PURULENTES PAR L'ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Septembre 1973

par

BENSEMMANE Hamdane

Né le 24 Octobre 1944 à AUMALE

Membres du Jury

MM. **A. AIT-KHALED,** Professeur de Clinique de Maladies Infectieuses ..... } **Président**

M. DRIF, Professeur de Clinique de Médecine Expérimentale ....

M. BENHASSINE, Maître de Conférences Agrégé (Microbiologie) ..... } **Juges**

J.P. GRANGAUD, Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie et Puériculture) .....

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté ,de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail ; admis dans l'intérieur des maisons,mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Mâitres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.Que je sois couvert d'approbre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je dédie cette thèse:

A mon père

A ma mère

Faible témoignage de ma profonde affection et de mon affectueux attachement.

A la mémoire de ma soeur Nachida

A ma soeur Naciba

A mon frère Nazim

A mon beau frère Farid

Avec mon affection la plus sincère.

A mon oncle Hamid

A toute ma famille

A mes amis

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE.

Monsieur le Professeur A.AIT-KHALED.

Il nous a accueilli avec une extrême bienveillance et honoré en nous confiant ce travail.

Nous sommes fiers des marques de confiance qu'il nous prodigue tous les jours dans son service.

Il nous fait le grand honneur de présider le jury de notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES.

Monsieur le Professeur DRIF

Si les circonstances ne nous ont pas permis d'être dans son service,du moins avons-nous largement bénificié de son magistral enseignement.

C'est avec émotion que nous évoquons la bienveillance,les conseils et les encouragements qu'il nous a si largement prodigués.

Il nous fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé M.BENHASSINE

Il s'est intéressé à la réalisation de ce travail et n'a cessé de nous prodiguer ses conseils.

Nous sommes particulièrement heureux de le compter parmi nos juges.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé J.P GRANGAUD

Nous avons suivi avec le plus grand intérêt son enseignement à la Faculté.

Il a bien voulu aujourd'hui nous faire l'insigne honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

En témoignage de notre reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

Cette thèse n'a pu être menée à bien que grâce au dévouement de tout le personnel médical et paramédical du CHU d'El-Kettar.

C'est à eux tous, Médecins, Internes, Externes et Infirmiers, que je tiens à exprimer ma vive gratitude.

INTRODUCTION

Malgré les progrès considérables apportés au traitement des méningites aigues suppurées,ces dernières sont toujours des infections dont la fréquence reste élevée.La méningite cérébro-spinale à méningocoque qui domine par sa fréquence l'étiologie des méningites purulentes occupe en Algérie une place actuellement encore importante dans la pathologie infectieuse;en effet l'Algérie et la région d'Alger en particulier,connait depuis Juillet 1967 une poussée épidémique de méningite cérébro-spinale malgré toutes les mesures prophylactiques entreprises pour l'enrayer.

Il est vrai que la prophylaxie de cette affection est particulièrement difficile et souvent décevante.Elle a été trés discutée et modifiée depuis l'apparition de souches de méningocoque sulfamidorésistantes.Cette sulfamido-résistance a également remis en question,ces dernières années,le traitement de la méningite cérébro-spinale et des méningites aigues suppurées en général;de nouveaux schémas thérapeutiques ont été proposés par de nombreux auteurs.

Le traitement classique de ces méningites purulentes comportait,avant le diagnostic étiologique précis,l'utilisation de trois "antibiotiques" (Pénicilline,Chloramphénicol et sulfamides) púis la poursuite de deux d'entre eux.

Actuellement la plupart des auteurs préconisent, pour revenir à une mono-antibiothérapie et pallier la sulfamido-résistance de certaines souches de méningocoque,les Pénicillines semi-synthétiques (Ampicilline,Hétacilline).

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime (SMZ-TM) substance nouvelle,récemment disponible en Algérie,a été largement expérimenté dans de nombreux pays pour le traitement des méningites purulentes et surtout de la méningite cérébro-spinale à méningocoque.

Le but essentiel de notre travail a été d'apprécier,cliniquement,les résultats du traitement de certaines méningites purulentes par ce médicament.Nous avons ainsi traité 30 méningites purulentes dont 27 à méningocoque et 3 à pneumocoque.

Dans ce travail nous envisagerons successivement:

—un bref historique du traitement de la méningite cérébrospinale qui dans notre étude domine de trés loin par sa fréquence.

—le chapitre matériel d'étude nous permettra de préciser les conditions de notre expérimentation clinique.

Dans les chapitres suivants seront abordés:

—le bilan statistique avec l'âge,le sexe,la durée d'hospitalisation ...

—le bilan clinique à l'entrée ainsi que l'évolution de l'affection.

—dans le bilan biologique l'étude cytologique et chimique du liquide céphalo-rachidien ainsi que la recherche du germe dans le LCR ont été les examens essentiels.

—l'étude de la sensibilité du germe soulève certains pro - blèmes que nous ne pourrons,dans ce travail que souligner et qui feront l'objet d'un travail ultérieur.

—Les numérations et formules sanguines ont été répétées chez tous les malades pour pouvoir apprécier la tolérance du médicament sur le plan hématopoïetique.

—enfin le bilan thérapeutique qui constituera le dernier chapitre de notre travail nous permettra d'aboutir à certaines

— Conclusions

HISTORIQUE

L'histoire de la méningite cérébro-spinale,appelée au tout début méningite épidémique,a été marquée par différentes étapes.

La première étape,épidémiologique,débute avec la description princeps de l'affection faite par VIEUSSENS et MATHEY en 1805 lors de l'épidémie de Genève.Elle se poursuit par l'étude des épidémies de Prusse et de Sicile (1808) puis celle de France en 1815 .

La découverte du Méningocoque en 1887 par WEICHSELBAUM marque l'étape bactériologique,complétée par l'étape "instrumentale" 1890 par la mise au point de la technique de la ponction lombaire par QUINCKE .

FLEXNER d'une part,KOLLE,WASSERMANN et JOCHMAN , d'autre part découvrent le sérum anti-méningococcique en 1906 inaugurant ainsi l'étape thérapeutique:ce fut le premier pas réellement positif dans le traitement de la méningite cérébro-spinale et le taux de mortalité a été ramené alors à 30 %.

Mais par la suite la sérothérapie perdait de son éfficacité,et en 1925 le taux de mortalité est redevenu ce qu'il était en 1906.

En 1935,la thérapeutique par les sulfamides,découverte par J. et Mme TREFOUEL,WITTE et BOUET,allait rapidement transformer le pronostic vital de la maladie,tout en raréfiant considérablement la fréquence des redoutables séquelles observées jusqu'alors chez les malades traités par sérothérapie.

Par la suite la découverte des antibiotiques fungiques "renforcent" le traitement des méningites cérébro-spinales,et le traitement standard comportait l'utilisation d'antibiotiques associés aux sulfamides.

Le spectre de la sulfamido-résistance semblait ainsi écarté pour les thérapeutes.

Depuis quelques années,le retour à une monoantibiothérapie est la règle;de nombreux auteurs préconisent les Pénicillines semi-synthétiques.

Actuellement de nombreux auteurs proposent comme thérapeutique une substance nouvelle,associant Sulfaméthoxazole et Triméthoprime.

MATERIEL D'ETUDE

I - Le service d'hospitalisation

Le service de Maladies Infectieuses du Professeur AIT-KHALED à la Clinique des Maladies Infectieuses au CHU d'El-Kettar comporte 104 lits répartis en deux salles de 52 lits chacune.

Dans l'une des deux salles sont hospitalisés

—tous les adultes du sexe masculin adressés au CHU d'El-Kettar.

Dans la seconde salle sont hospitalisés

—une partie des femmes adressées au CHU d'El-Kettar.

—une partie des enfants de plus de 5 ans des deux sexes.

—les enfants de moins de 5 ans sont exceptionnellement hospitalisés dans le service, lorsque le deuxième service de Maladies Infectieuses, réservé plus particulièrement aux tout jeunes enfants, est surchargé.

II - Les malades

Le traitement par SMZ-TM a concerné 30 malades pris au hasard parmi les malades hospitalisés dans le service de Maladies Infectieuses du Pr. AIT-KHALED (CHU d'El-Kettar) pour méningite aigue suppurée pendant la période du 1er Janvier 1973 au 30 Juin 1973.

Le protocole d'expérimentation prévoyait la mise en route du traitement par SMZ-TM dés l'admission du malade dans le service, aprés avoir éffectué la ponction lombaire pour préciser le diagnostic étiologique de la méningite purulente.

Il était bien entendu que dés la réception des résultats de l'antibiogramme le traitement serait rectifié s'il éxistait "in vitro" une résistance au SMZ-TM. C'est ainsi que 3 malades, au début de notre expérimentation ont vu leur traitement par SMZ-TM rempla-

cé par un autre traitement à cause d'une résistance signalée par le laboratoire.Cependant pour le quatrième malade qui présentait une souche résistante "in-vitro",le résultat de l'antibiogramme , à cause d'un "week-end" prolongé,parvenait tardivement au service alors que le malade était,cliniquement et biologiquement guéri.

Aussi fut-il décidé,que ultérieurement,pour les autres malades,le traitement par SMZ-TM serait poursuivi sans tenir compte des résultats de l'antibiogramme sinon,pour réaliser une sur - veillance encore plus stricte de ces malades.

En aucun cas l'évolution clinique et biologique ne nous a imposé une modification de traitement.

Tous les malades traités par ce médicament ont guéri normalement.

Pour pouvoir apprécier,sur le plan clinique,l'évolution des malades traités par SMZ-TM les résultats ont été comparés:

—à un groupe de 30 malades pris également au hasard,hospitalisés pendant la même période,traités par Ampicilline.Deux malades traités par Ampicilline et décédés peu aprés leur hospitalisation n'ont pas été retenus dans ce groupe de comparaison.

—à un second groupe de 30 malades traités par le traitement classique comprenant l'association Pénicilline,Chloramphénicol,Sulfamides les premiers jours du traitement,avant le diagnostic étiologique,puis chloramphénicol seul ou associé aux sulfamides dans la méningite cérébro-spinale et Pénicilline à forte dose dans la méningite à pneumocoque.Un malade traité par triple association et décédé 2 jours aprés son hospitalisation n'a pas également été retenu dans le groupe de comparaison.

Ces 90 malades (30 malades traités par SMZ-TM,30 par Ampicilline,30 par Péni-Chloramphénicol-Sulfamides) n'avaient re-

-çu aucun traitement avant leur admission dans le service.

III - Le médicament

1 - Etude pharmacologique

Le SMZ-TM est un agent chimiothérapique nouveau,obtenu par l'association de Triméthoprime et de Sulfaméthoxazole dont l'expérimentation animale et clinique ont montré l'efficacité au cours du traitement des fièvres typhoides,des méningites suppurées et de syndromes infectieux divers.

L'association d'un anti-folique,le triméthoprime et d'un sulfamide,le sulfaméthoxazole,semble douée d'une excellente synergie.

—le triméthoprime a été découvert. par HITCHINGS qui a orienté depuis longtemps ses recherches vers les blocages métaboliques principaux des cellules anti-cancéreuses et des micro-organismes responsables d'infection .On sait que les bactéries ont besoin de nucléo-protéines pour vivre et sont incapables d' utiliser les folates exogènes.Elles sont donc obligées de fabriquer leur acide tétrafolique grâce à des enzymes,la synthétase et la réductase.C'est le rôle de la triméthoprime,d'inhiber la réductase dihydrofolique des bactéries et par suite,de bloquer leur métabolisme.De plus GH.HITCHINGS et JJ.BURCHALL ont montré que la triméthoprime,dérivée de la pyrimidine,est un potentialisateur éfficace des sulfamides.

—le sulfaméthoxazole (Gantanol) empèchant l'incorporation de l'acide para-amino-benzoïque dans la molécule d'acide folique,inhibe également le métabolisme des bactéries,mais à un stade antérieur à celui de la triméthoprime. (cf. fig. 1)

Le résultat de l'action de ces deux corps est

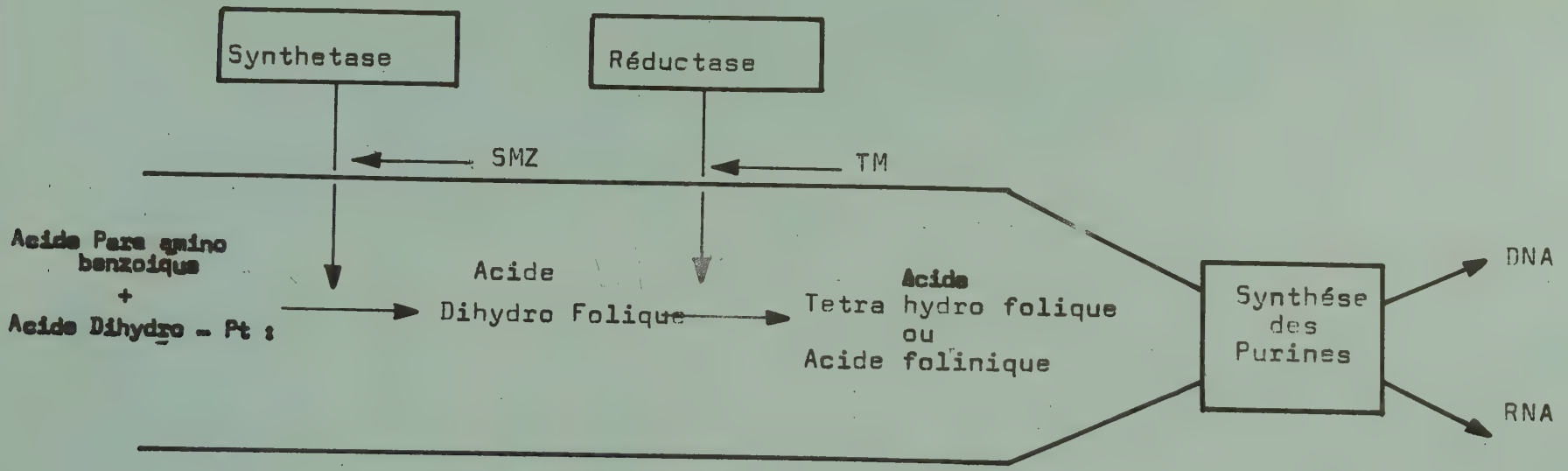


Fig.1 - MECANISME D'ACTION DU SMZ-TM

(Schéma emprunté au Professeur DESTAING)

supérieur à la simple addition de chacun d'entre eux,si bien que les bactéries ne peuvent court-circuiter les deux obstacles métaboliques qu'on leur oppose.Son effet bactéricide découle donc d'un mécanisme d'action nouveau,le blocage de deux enzymes qui catalysent les réactions successives indispensables à la biosynthèse de l'acide folique indispensable chez les micro-organismes.

Le problème des résistances thérapeutiques paraît ainsi réduit.

Le spectre d'action du produit est trés large; il englobe différents germes Gram positif et Gram négatif.

Trés rapidement absorbé,le produit diffuse partout,même à travers la barrière méningé normale,ne modifie pas la flore colique et est éliminé par voie urinaire sous forme active.

La réductase humaine est cent mille fois moins sensible que celle des bactéries à l'action de ce nouvel agent, ce qui assure une trés large zone de sécurité.

Son emploi,comme celui de tout produit nouveau, est cependant déconseillé dans les premiers mois de la grossesse. D'ailleurs DESTAING,aprés PAULLEY,EVANS et MOHAN,a récemment rapporté un cas d'agranulocytose chez un malade traité par SMZ-TM. Mais il faut insister sur le fait que ce malade présentait une fièvre typhoide,affection par elle-même leucopéniante et sur le fait que cette agranulocytose est rapidement régressive,dés l'arrêt du traitement car la moelle demeure "riche" et qu'il ne s'agit que d'un blocage de maturation post-myélocytaire.

2 - Présentation

Ce médicament peut être administré aussi bien par voie orale que par voie parentérale.

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime a un rapport de 1/5;en effet il se présente sous forme de:

—comprimés pour adultes dosés à 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole.

—comprimés pour enfants dosés à 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole.

—sirop pour enfants dosés à 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole par cuiller-mesure de 5 ml.

—ampoules injectables de 5 ml (IM ou IV) dosées à 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole,produit non encore commercialisé.

3 - Posologie

Seuls les comprimés pour adultes et le SMZ-TM injectable ont été utilisés dans le traitement des malades de notre série.Notre schéma thérapeutique a été le suivant:

—dans les formes communes

-chez l'adulte la posologie est de 2 comprimés trois fois par jour.

-chez l'enfant la posologie est de 1 comprimé trois fois par jour.La posologie journalière par kilogramme de poids est environ de 40 mg de sulfaméthoxazole et 10 mg de triméthoprime.

—dans les formes graves les perfusions IV du médicament ont remplacé les comprimés aux mêmes doses.La voie orale a pris le relais dés que possible.

La corticothérapie a été associée au traitement anti-bactérien dans ses indications habituelles chez 8 malades.

B I L A N S T A T I S T I Q U E

I - Répartition selon l'âge

Classiquement la méningite cérébro-spinale était considérée comme une affection du jeune et de l'adolescent.

En France MOZZICONACCI,BERKMAN et GIRARD soulignent la fréquence importante de la méningite cérébro-spinale chez le nourisson.

L'étude faite par AIT-OUYAHIA à Alger confirme que la méningite cérébro-spinale sévit entre 5 et 15,mais signale déja une fréquence relativement plus importante dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans.

Dans notre série le recrutement du service a sûrement influencé la répartition par âge,qui ne peut permettre d'apprécier l'incidence réelle de la méningite cérébro-spinale chez le tout jeune enfant (La MCS dominant de trés loin les autres méningitesaigues suppurées).

C'est ainsi que dans notre série,à cause du recrutement particulier des malades,4 d'entre eux seulement sont âgés de moins de 5 ans (Tableau n°2).

La grande majorité des malades est âgée de 6 à 20 ans (23 malades).

Aprés 20 ans,comme classiquement la méningite cérébro-spinale est une affection rare.

La courbe des âges (fig n°3) et l'histogramme (Tableau n°4) montre bien cette prédominance dans le service de méningite entre 0 et 20,avec un pic entre 6 et 15 ans,ainsi que l'égale répartition des âges des 3 groupes de malades traités par SMZ-TM,Ampicilline et traitement classique.

Les âges extrèmes dans notre série ont été 2 et 65 ans.

REPARTITION EN FONCTION DES AGES

	SMZ-TM		Ampicilline		Standard		Total	
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%
de 5 ans	4	I3,3	9	30	0		I3	I4,5
5.I0 ans	II	37	8	27	9	30	28	3I,2
II.I5 ans	9	30	6	20	I0	33	25	27,8
I6.20 ans	3	I0	2	6,6	6	20	II	I2,2
21.25 ans	1	3,3	2	6,6	2	6,6	5	5,5
26.40 ans	0		3	10	2	6,6	5	5,5
41 et +	2	6,6	0	0	1	3,3	3	3,3
TOTAL	30	100	30	100	30	100	90	100

ges extérieurs : 2 et 65 ans

Tableau n°2

COURBE DES AGES

La courbe montre un pic entre 6 et I5 ans

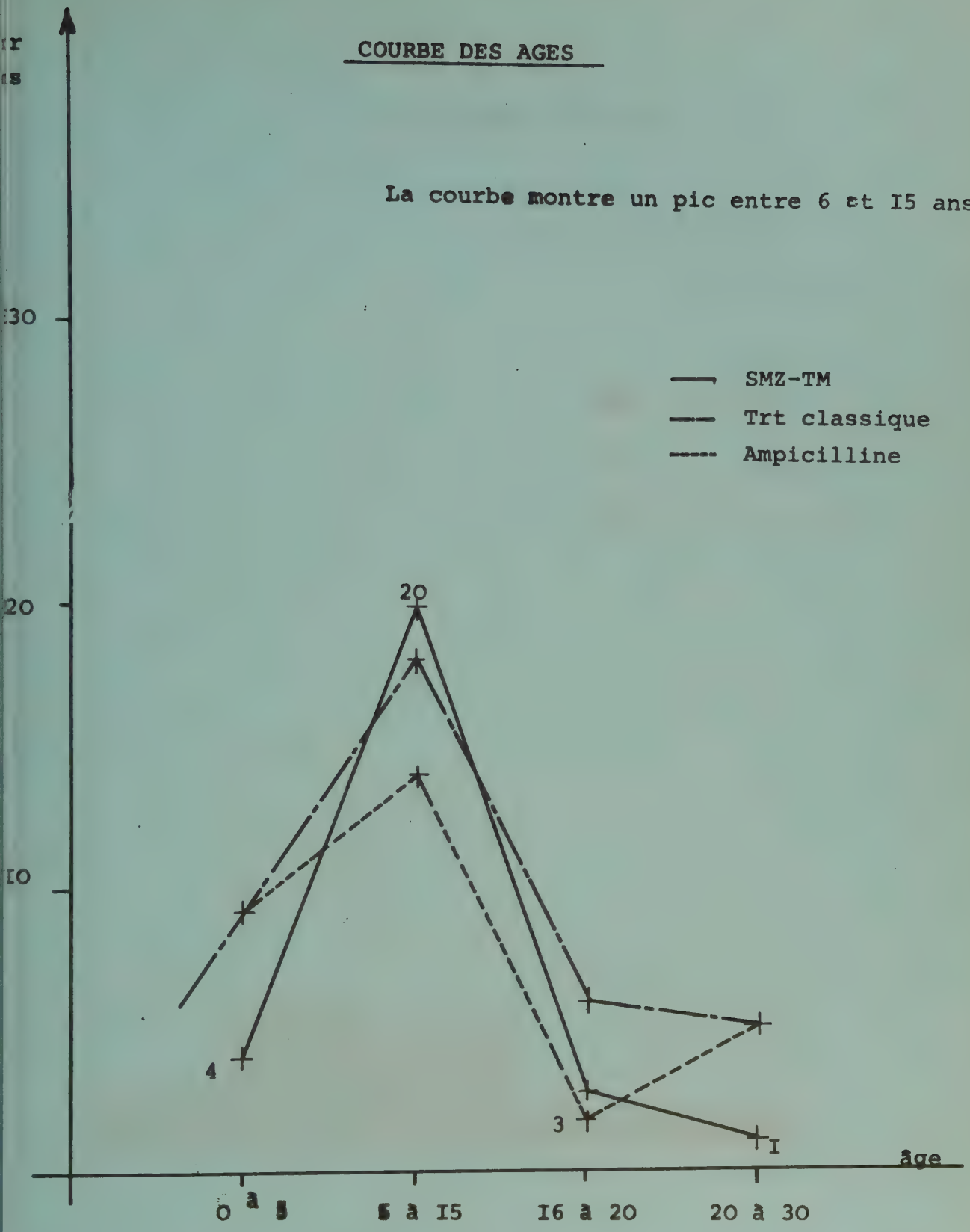


Figure n°3

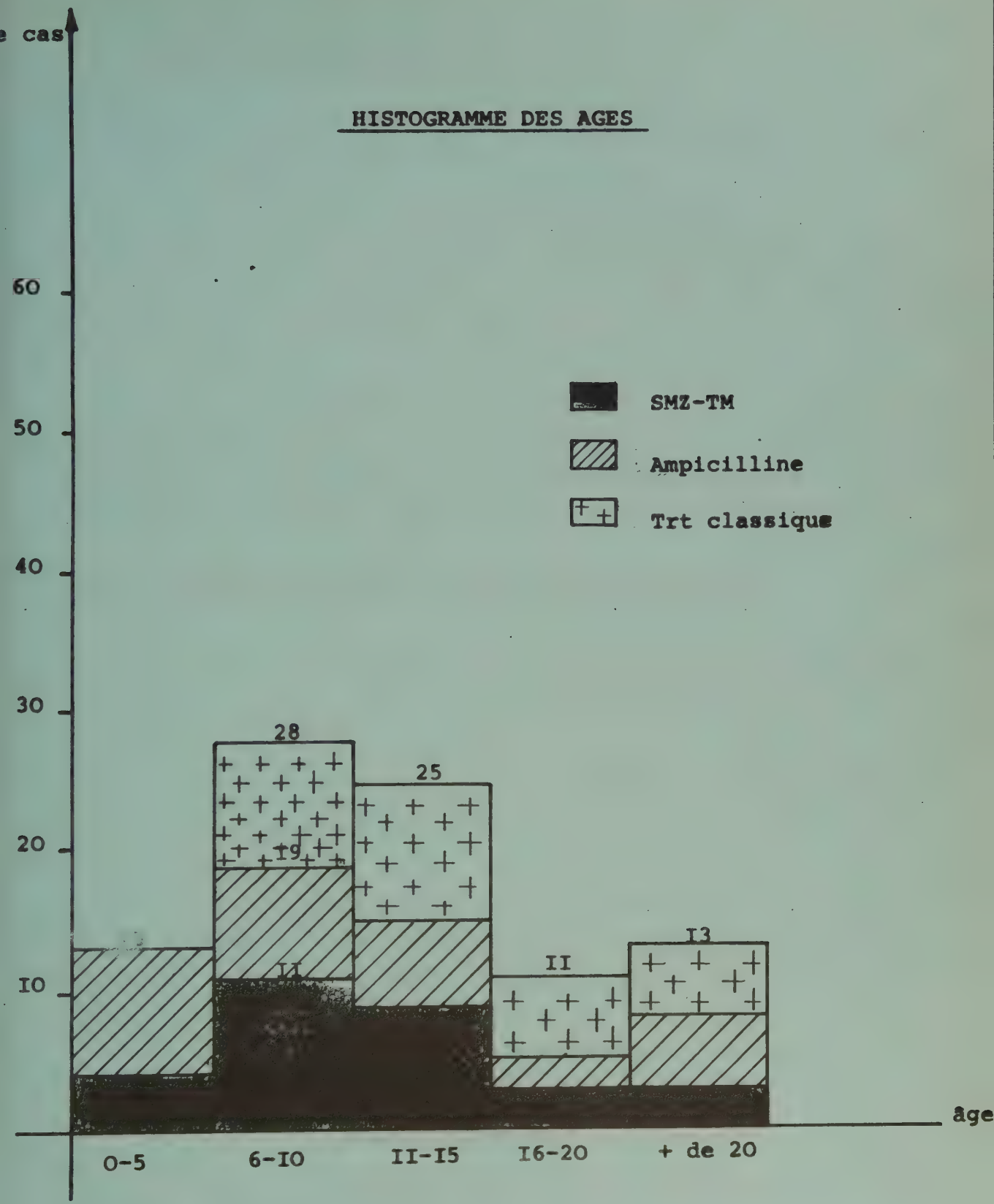

HISTOGRAMME DES AGES
e cas
60
50
40
30
20
10
SMZ-TM
Ampicilline
Trt classique
28
25
19
11
11
13
âge
0-5
6-10
11-15
16-20
+ de 20

Tableau n°4

II - Répartition selon le sexe

Dans notre travail nous avons constaté la prédominance masculine indiscutable.

Cette notion est classique et ces chiffres rejoignent ceux rapportés par DIF dans sa thèse sur 502 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoque hospitalisés au cours des années 1967 et 1968 au CHU d'El-Kettar.

En effet sur 30 malades traités par SMZ-TM,60% sont du sexe masculin et 40% du sexe féminin.Sur la totalité des malades on retrouve presque les mêmes chiffres:63,5 % sont de sexe masculin et 36,5 % sont de sexe féminin (cf Tableau n° 5).

III - Durée de l'évolution avant l'hospitalisation

Sur les 30 malades traités par SMZ-TM (Tableau 6)

-23 ont été hospitalisés les trois premiers jours de la maladie.

-4 n'ont été vus qu'aprés le troisième jour.

-3 arrivent alors que leur maladie évolue depuis 5 jours ou plus.

C'est dire que le diagnostic de méningite aigue, au début,souvent difficile,est trop tardivement porté.En effet seulement 3 malades ont été hospitalisés au tout début de leur affection.

Dans les deux autres groupes (Tableaux 6 et7)l'évolution de la maladie remontait à 5 jours ou plus

-dans 7 cas,pour ceux traités par l'ampicilline.

-dans 6 cas,pour ceux traités par le traitement classique.

Ceci s'explique par le fait que le retard au trai-

LE SEXE

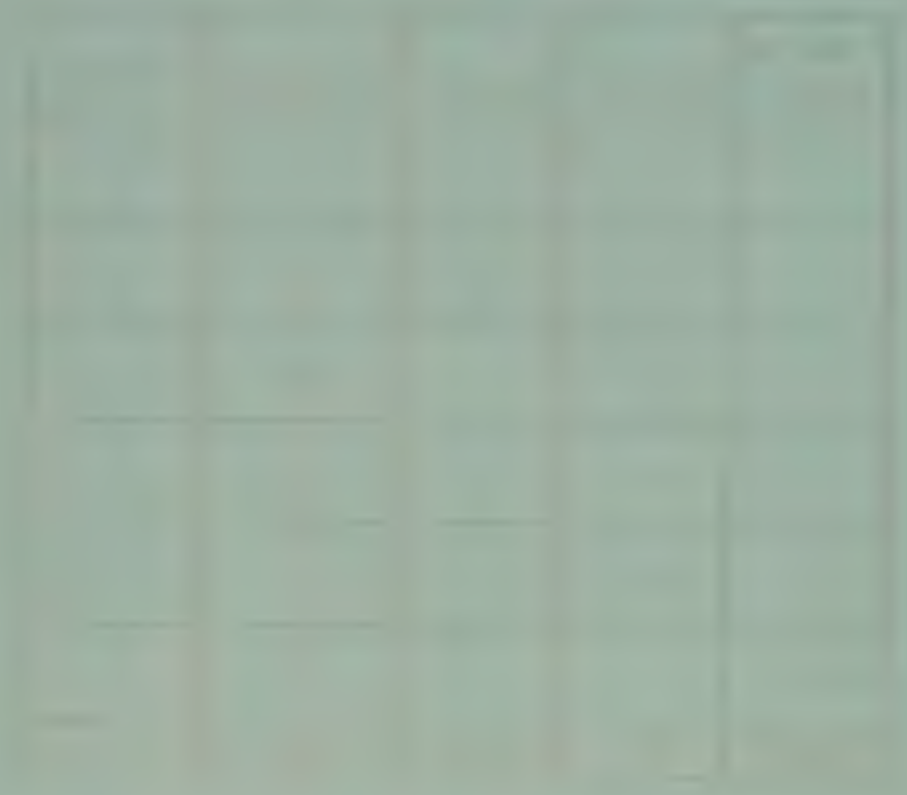
	SMZ - TM		Ampicilline		Trt. Standart		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
♂	18	60	18	60	23	76,5	59	63,5
♀	12	40	12	40	7	23,5	31	36,5
TOTAL	30	100	30	100	30	100	90	100

Tableau n°5

DUREE DE L'EVOLUTION AVANT HOSPITALISATION

Nbr de jours	SMZ TM	Ampi.	Standard	Total
O	3	2	2	7
1	4	IO	5	I9
2	7	5	IO	22
3	9	2	5	I6
4	4	4	2	IO
5et +	3	7	6	I6
Total	30	30	30	90

Tableau n°6



HISTOGRAMME DE LA DUREE D'EVOLUTION AVANT HOSPITALISATION

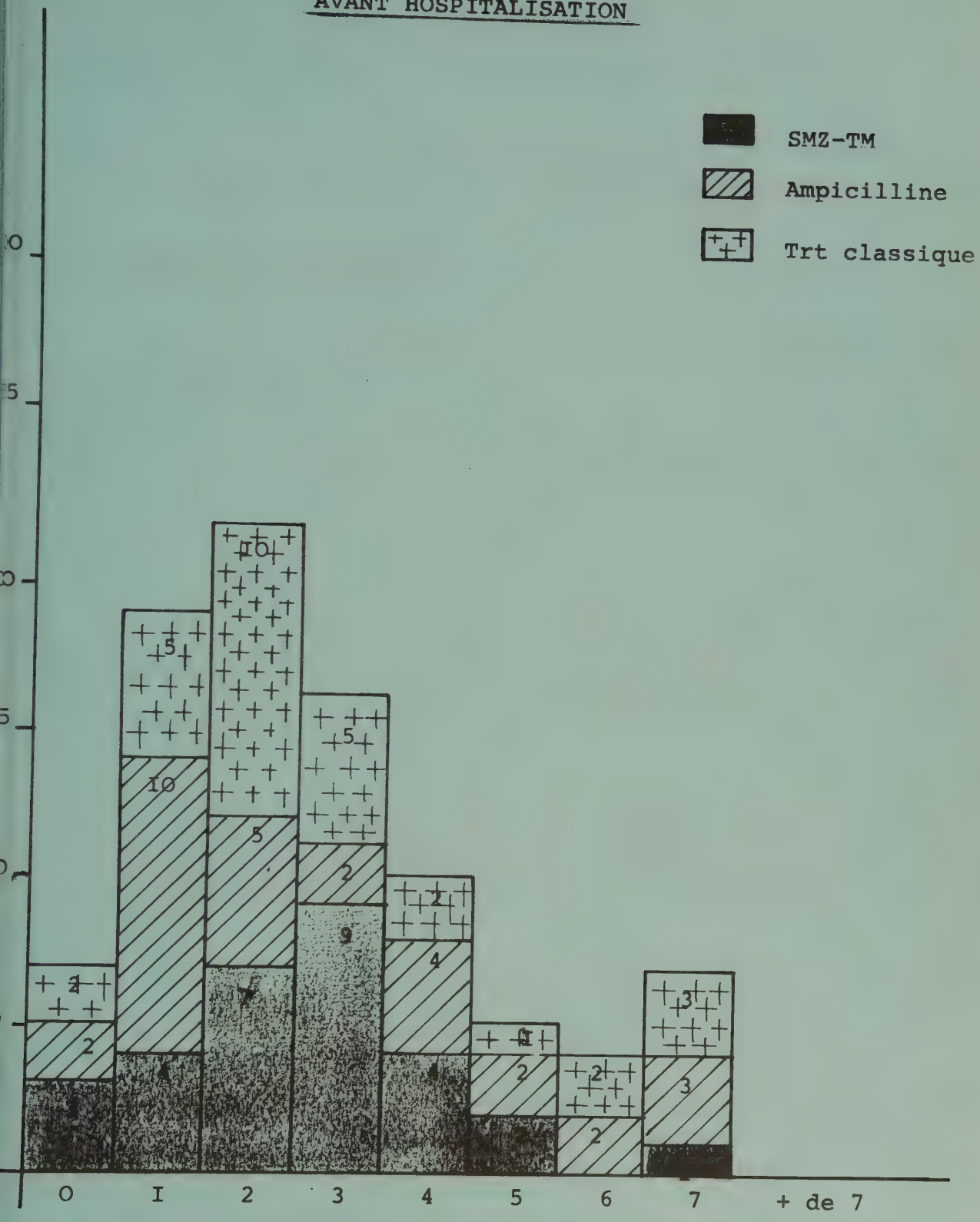


Tableau n°7

tement est un facteur trés péjoratif et qu'au début de notre expérimentation,les malades traités tardivement étaient soumis de préférence à un traitement déja bien codifié dans le service.

Il faut insister sur le fait que les 90 malades n'avaient reçu aucun traitement avant leur hospitalisation.

IV - Date d'hospitalisation

Le tableau 8 et la courbe n° 10 montrent la date d'hospitalisation.

Les premiers cas ont été hospitalisés en Janvier 1973,les derniers cas en Juin 1973.

La courbe montre un pic important en Mars.

Cette répartition montre que dans la période de ces six mois la fréquence de la méningite cérébro-spinale à méningocoque progresse en Janvier-Février,atteint son maximum en Mars, décroit en Mai et s'affaisse en Juin.

AIT-OUYAHIA,sur une étude de 7 années,constate le caractère saisonnier de la MCS qui se présente comme une maladie des six premiers mois de l'année avec les chiffres les plus importants en Mars et Avril.

DIF retrouve également sur 2 ans cette prédominance de la MCS durant cette période de l'année.

Enfin LAPEYSSONNIE en Afrique Noire,sur une étude de plusieurs années et sur une statistique trés importante,retrouve pratiquement la même répartition saisonnière.

L'histogramme (Tableau 9) montre la répartition

REPARTITION EN FONCTION DE LA DATE D'HOSPITALISATION

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Janvier	O	4	2	6
Fevrier	3	3	I	7
Mars	I4	6	6	26
Avril	9	5	IO	24
Mai	3	9	8	20
Juin	I	3	3	7
Total	30	30	30	90

Tableau n°8

HISTOGRAMME DES DATES D'HOSPITALISATION

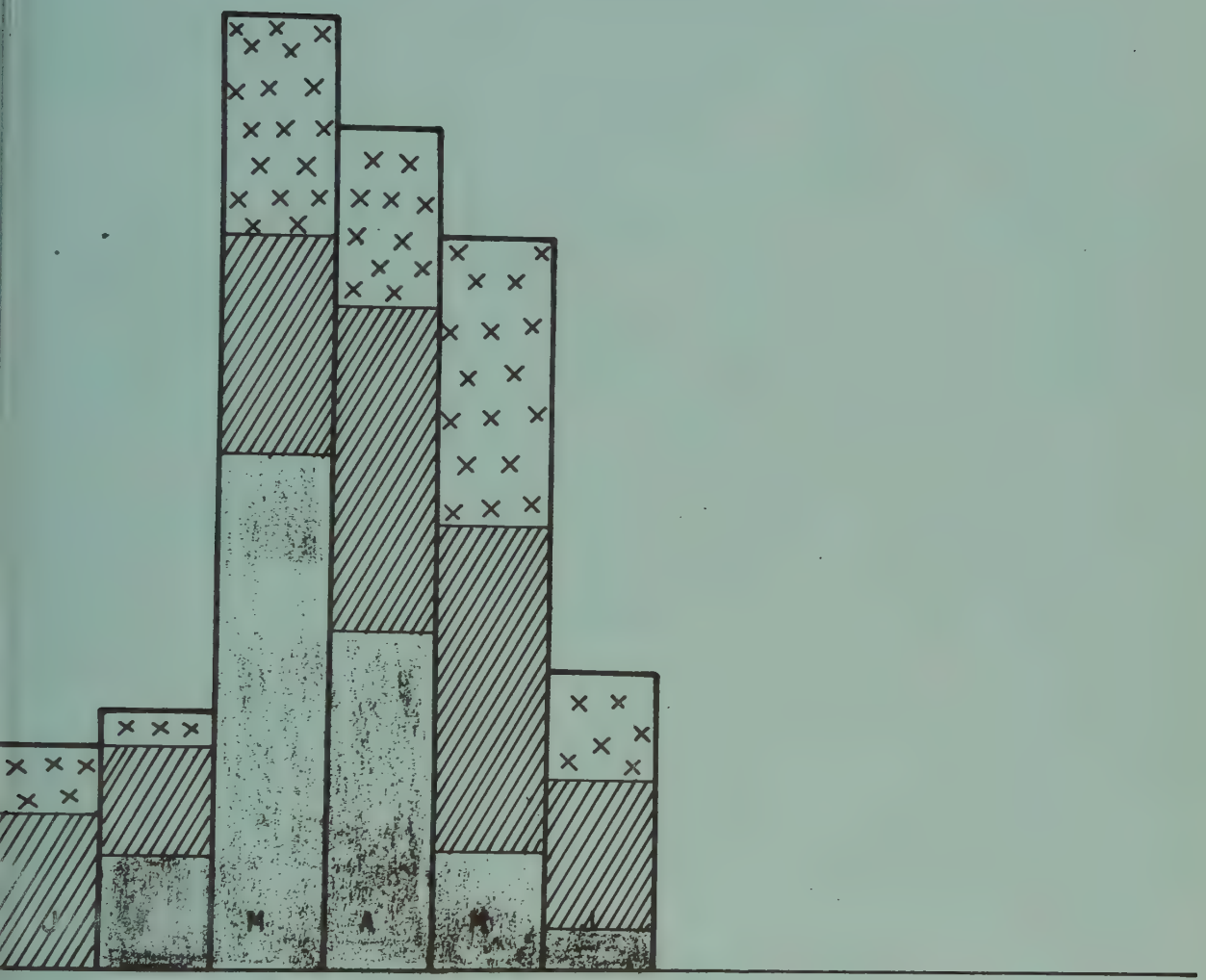


Tableau n°9

Malades traités par SMZ-TM

Malades traités par ampicilline

Malades traités par TRT. classique

COURBE DES DATES D'HOSPITALISATION

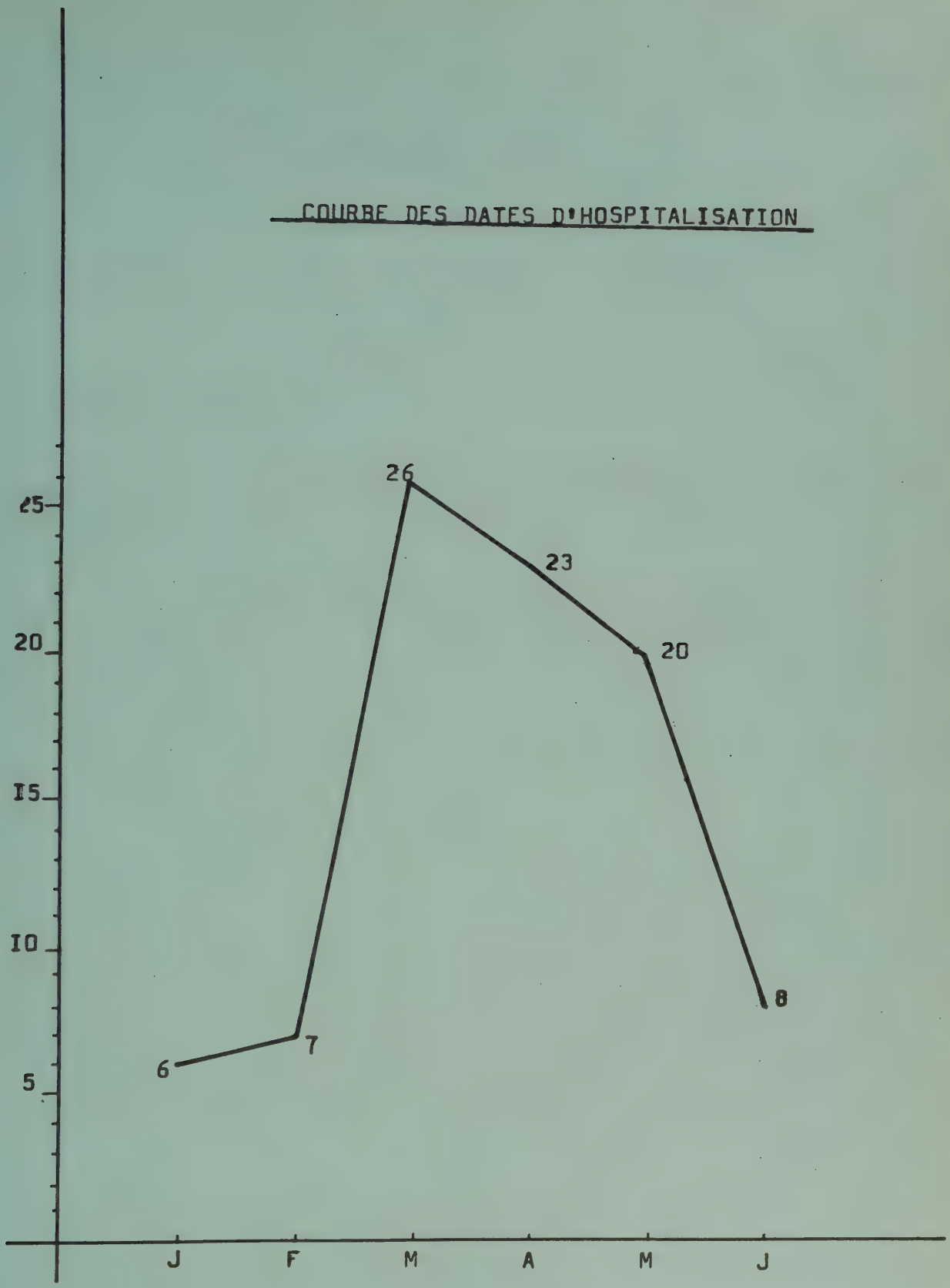


Tableau n°IC

équivalente pour les malades soumis aux différents traitements.

V - Durée d'hospitalisation des malades

La durée d'hospitalisation rapportée par le tableau 11 nous montre,que pour la plupart des malades traités par SMZ-TM la durée est de 15 à 20 jours.

La durée moyenne d'hospitalisation pour ces malades est de 16 jours.

Les durées extrèmes d'hospitalisation,toujours pour ce même groupe de malade sont 13 et 21 jours.

L'histogramme (Tableau 12) montre que la durée d'hospitalisation est pratiquement équivalente pour chacun des groupes traités par SMZ-TM,ampicilline et traitement classique.

La durée moyenne d'hospitalisation pour tous les malades est de 17 jours.

Les durées extrèmes pour tous les malades sont 13 et 25 jours.

Trois malades traités par SMZ-TM ont été hospitalisés pendant plus de 20 jours (Tableau 11).Il s'agissait de malades présentant une méningite à pneumocoque ou des malades présentant une méningite à méningocoque grave ou compliquée.Ceci également vrai pour 5 malades traités par ampicilline et 8 malades traités par traitement classique (Tableau 11).

LA DUREE D'HOSPITALISATION

	SMZ-TM		Ampi.		Standard		Total	
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%
IO à I5 J	2	6;6	3	IO	3	IO	8	8,8
I5 à 20 J	25	83,3	22	73,3	I9	63,3	66	73,3
+ de 20 J	3	IO	5	I6,6	8	36,6	I6	I7,I
Total	30	IOO	30	IOO	30	IOO	90	IOO

-Durée extrême pour les malades traités par SMZ-TM
I3 jours et 2I jours

-Durée extrême pour les malades globalement
I3 jours et 25 jours

Tableau n°II

LA DUREE D'HOSPITALISATION

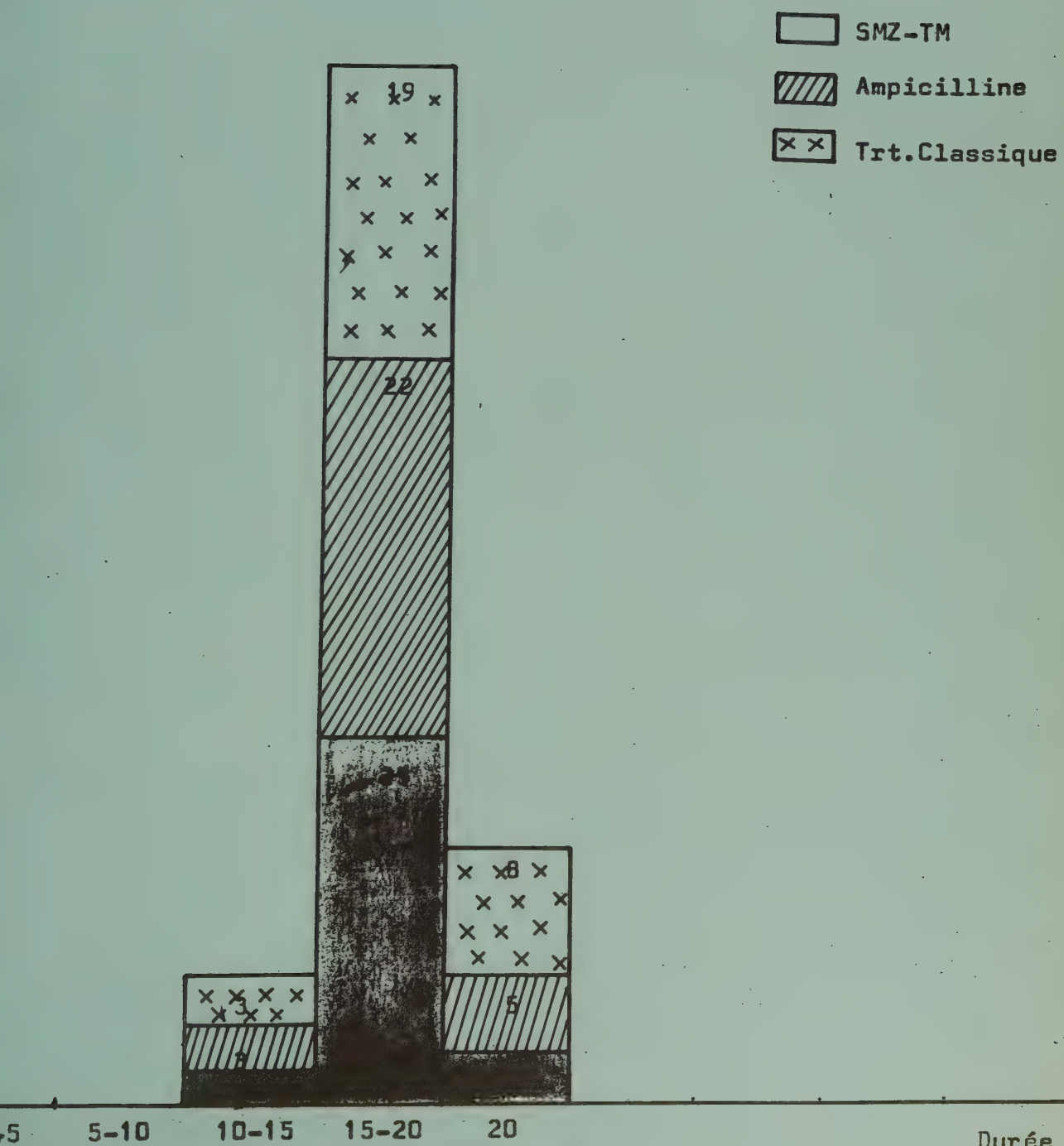


Tableau n°12

BILAN CLINIQUE
ET
EVOLUTION

L E D E B U T

La symptomatologie classique de la méningite aigue purulente a été retrouvée dans la plupart des cas de notresérie traités par SMZ-TM.

C'est ainsi que le début de la maladie a été dans tous les cas,brutal,sans prodromes,inauguré par un syndrome infectieux net.

Parmi les signes méningés fonctionnels,les céphalées et les vomissements sont constamment retrouvés alors que les troubles du transit sont rarement retrouvés.

Par ailleurs la conscience était conservée dans les deux tiers des cas,chez 9 malades les troubles étaient relativement légers:agitation,somnolence ou obnibulation (Tableau 13).

Parmi les autres signes il faut relever que 3 malades sur 30 ont présenté des convulsions inaugurales (Tableau 14)

L'interrogatoire a permis de retrouver l'existance dans les antécédants immédiats de: (Tableau 15)

—rhinopharyngite dans les 2/3 des cas

—otite chez un malade.

Dans les deux autres groupes de malades sont notées pratiquement les mêmes observations.

LE DEBUT

I°/ Etat de la conscience

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Conservée	2I	I8	I6	55
Somnolence	I	2	2	5
Obnibulatio	6	8	I0	24
Sub-coma				
Coma				
Agitation	2	2	2	6
Total	30	30	30	90

Tableau n°I3

2°/ Autres signes

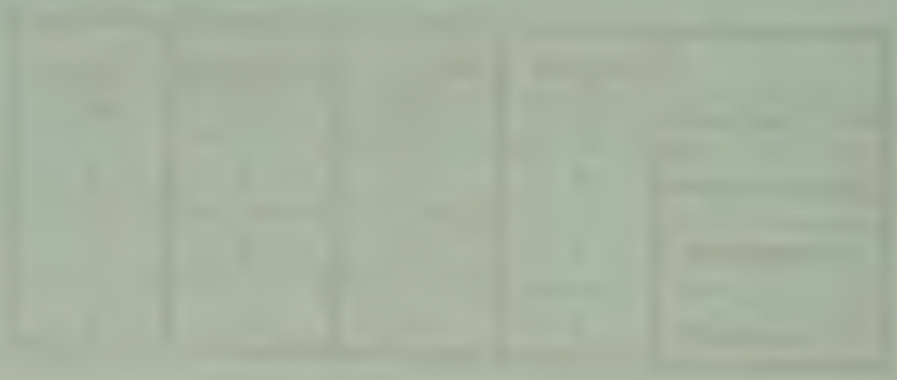
	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Nbr. malades	30	30	30	90
Convulsions	3	3	3	9
Diarrhées	I	6	I	8
S. algique	3	2	3	8

Tableau n°I4

3°/ Antécédents

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Rhinopharyg	20	I3	I5	48
Otite	I		2	3

Tableau n°I5



EXAMEN A L'ENTREE

1 - Le syndrome infectieux a été le plus souvent trés net chez les malades traités par SMZ-TM.

a - la température (Tableau 16) a été chez la quasi totalité des malades supérieure à 38°.Un malade présentait une température inférieure à 38°.

b - le pouls a toujours été en rapport avec l'élévation thermique.

2 - Le syndrome méningé physique dans tous les cas était retrouvé et la raideur de la nuque,les signes de Kernig et de Brudsinski ont été plus ou moins nets chez tous les malades.

3 - La conscience (Tableau 17)

—elle était conservée dans prés du tiers des cas.

—les troubles de la conscience,chez les autres malades consistaient le plus souvent en une obnibulation.

—il faut cependant noter des troubles plus sévères dans 3 cas,

- un sub-coma chez 2 malades.
- un coma chez le dernier.

4 - Les signes méningococciques (Tableau 18) ont été retrouvés dans la moitié des cas environ.

a - le purpura était présent dans prés de la moitié des cas (chez 13 malades) sous forme de purpura cutané.Dans la plupart des cas il s'agissait d'un purpura pétéchial souvent localisé ou quelquefois discret parfois généralisé.

b - l'herpès : il a été retrouvé chez le tiers des malades,le plus souvent de siège labial ou naso-labial.

A L'ENTREE

I°/ Le syndrome infectieux

T°	SMZ-TM	Ampi.	Std	Total
37 - 38	I	8	6	I5
38 - 39	I4	I3	I3	40
39 - 40	I2	9	IO	3I
+ de 40	3		I	4
Total	30	30	30	90

Tableau n°I6

2°/ L'etat de la conscience

	SMZ-TM	Ampi.	Std	Total
Conservée	I2	IO	IO	32
Obnibulation	I5	I4	I6	45
Sub.coma	2	4	4	IO
Coma	I	2		3
Agitation				
Total	30	30	30	90

Tableau n°I7

3°/ Les signes méningococciques

	SMZ-TM	Ampi.	Std	Total
Purpura	I3	I3	II	37
Herpès	II	6	I2	29
Arthralgies	8	6	IO	24

Tableau n°I8

4°/ Les complications nerveuses

	SMZ-TM	Ampi.	Std	Total
Convulsions	3	2		5
Paralysies	2	4	3	9
Tr.sensoriels	I			

Tableau n°I9

c - les arthralgies ont été moins souvent cons - tatées.

5 - Les complications nerveuses (Tableau 19)

a - les signes neurologiques : les troubles neurologiques parfois associés aux troubles de la conscience ont été retrouvés chez 7 malades.

—les convulsions observées chez 3 malades,toujours généralisées sont survenues à l'entrée ou au début de l'hospitalisation;elles n'ont pas été observées chez des malades sous traitement.

—les paralysies : 2 malades ont présenté des troubles moteurs consistant en une atteinte de la VIème paire crânienne entrainant un strabisme avec parfois diplopie signalée par le malade.

b - les troubles sensoriels : il a été observé une atteinte auditive partielle entrainant une hypoacousie importante.

Des observations identiques,sauf l'atteinte sensorielle ont été constatées à l'entrée,chez les malades traités par ampicilline et traitement classique (Tableau 19).

EVOLUTION CLINIQUE

Tous nos malades ont fait l'objet d'une surveillance continue:la température,la tension artérielle et le pouls ont été controlés toutes les trois heures.L'état de la conscience,les signes méningés fonctionnels et physiques,les signes neurologiques sont notés quotidiennement.

1 - Le syndrome infectieux

a - la température : l'apyréxie a été observée trés rapidement chez tous les malades traités par SMZ-TM (Tableau 20).

—chez la plupart d'entre eux l'apyréxie était notée entre le 2ème et le 4ème jour .

—aprés le 6ème jour aucun malades n'était fébrile.

b - le pouls : le pouls en rapport avec la température,s'est en général rapidement normalisé.

2 - Le syndrome méningé

Les signes physiques disparaissent plus lentement que la température (Tableau 21)

—chez la plupart des malades ce syndrome méningé physique disparait entre le 6ème et le 8ème jour .

—il n'a été retrouvé chez ancun malade aprés le 8ème jour de traitement.

Les signes fonctionnels,vomissements et céphalées, ont régressé trés rapidement dés les premiers jours du traitement.

3 - L'état de conscience : parmi les 30 malades traités par SMZ-TM,18 présentaient à l'entrée des troubles de la conscience plus ou moins importants.

EVOLUTION CLINIQUE

I°/ Le syndrome infectieux

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
I	2	3	4	9
2	IO	6	I	I6
3	4	7	4	I5
4	IO	6	I	I7
5	I	2	7	IO
6	3	2	8	I3
7		I	3	4
8			2	2
9		I		I
IO		2		2
Total	30	30	30	90

Tableau n°20

2°/ Le syndrome méningé

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
5	2			2
6	9	9	7	25
7	I3	I2	8	33
8	6	6	IO	22
9		I	3	4
+ de IO		2	2	4
Total	30	30	30	90

Tableau n°2I

—17 d'entre eux,ont retrouvé une conscience normale entre le 2ème et le 4ème jour de traitement.

—pour le dernier admis en coma,la conscience s'est normalisée au 6ème jour du traitement (Tableau 22).

4 - Les signes méningococcémiques

a - le purpura :quel que soit son étendue il s'arrête d'évoluer dés l'institution du traitementet régresse rapidement puis disparait en 4 à 6 jours.

b - l'herpès : son évolution dure 5 à 6 jours.

c - les arthralgies disparaissent trés rapidement.

5 - Les signes neurologiques

a - les convulsions : les crises convulsives ont rapidement cédé scus traitement anti-convulsivant administré à l'admission du malade dans le service et ne se sont jamais reproduites au cours de l'évolution sous traitement antibiotique.

b - les paralysies : les troubles moteurs intéressant la musculature extrinséque de l'oeil ont totalement régressé sous traitement antibiotique associé à une corticothérapie dont l'efficacité réelle sur les paralysies est trés discutée.

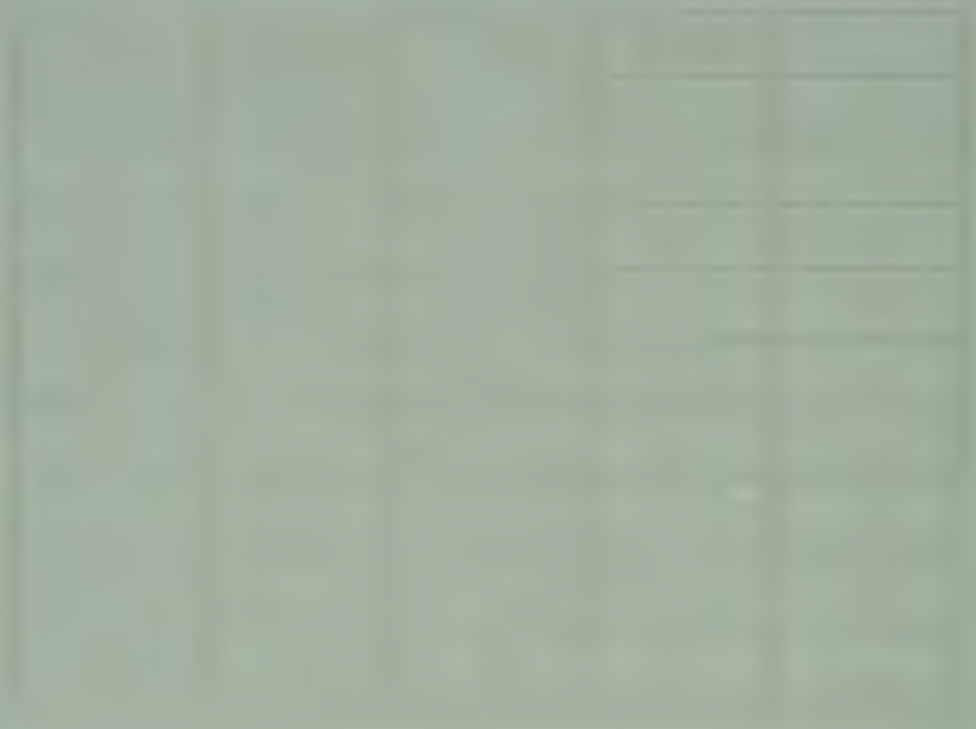
6 - Les troubles sensoriels .

Un seul malade de notre série a présenté une atteinte auditive partielle par atteinte de la VIIIème paire crânienne;cette atteinte a persisté définitivement malgré le traitement antibiotique et corticoide associés.

L'ETAT DE LA CONSCIENCE

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
I				
2	4	4	3	II
3	9	IO	9	28
4	4	2	7	I3
5		I	I	2
6	I	3		4
7				
8				
Total	I8	20	20	58

Tableau n°22



L'évolution clinique chez les malades traités par ampicilline et traitement classique est pratiquement comparable à celle des malades traités par SMZ-TM (Tableaux 20,21,22).

Chez quelques malades de ces deux groupes la température,le syndrome méningé,l'état de conscience sont plus longs à se normaliser;ceci est le plus souvent en rapport avec le fait que certains de ces malades ont eu une évolution,avant l'hospitalisation,plus longue que dans le groupe des malades traités pa SMZ-TM (Tableaux 11,12,20,21,22).

B I L A N B I O L O G I Q U E

L'examen essentiel a été l'étude du liquide céphalo-rachidien et une ponction lombaire a été pratiquée chez tous les malades au moins à trois reprises:

- à l'entrée du malade avant tout traitement.
- au 8ème jour du traitement.
- à la sortie du malade.

Nous envisagerons successivement:

- l'aspect macroscopique du LCR
- la recherche de germe dans le LCR
- l'étude cyto-chimique du LCR à l'entrée du malade .
- leur évolution.

L'étude de la sensibilité des germes isolés dans le LCR des malades pose des problèmes que nous soulèverons,mais qui feront l'objet d'un travail ultérieur.

L'étude de la numération et formule sanguine, constitue pour nous plus qu'un examen d'orientation ou un critère évolutif,un test de tolérance au médicament.

ETUDE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

I - Etude macroscopique du LCR

A l'entrée le LCR des malades était louche,eau de riz et même le plus souvent franchement purulent. (Tableau 23)

Le LCR n'a jamais été clair à l'entrée des malades, ces derniers n'ayant jamais été traités auparavant.

Sous traitement le LCR se clarifie rapidement et pratiquement tous les malades présentaient un LCR limpide à la deuxième ponction lombaire effectuée au 8ème jour. (Tableau 24)

Ceci est également vrai pour les trois groupes de malades traités par SMZ-TM,Ampicilline et traitement standard. (Tableaux 23 et 24)

II - La recherche de germe dans le LCR

La ponction lombaire pratiquée à l'entrée du malade permet:

1 - de recueillir du LCR dans 2 tubes stériles destinés au laboratoire du CHU d'El-Kettar pour examen cyto-chimique et recherche de germe par examen direct.

2 - d'ensemencer directement 2 tubes contenant l'un une gélose chocolat,l'autre une gélose à l'oeuf;ces 2 tubes sont mis immédiatement à l'étuve à 37° en attendant leur acheminement,le plus rapidement possible,vers le Laboratoire de Microbiologie de l'Institut Pasteur d'Algérie,afin de permettre la mise en évidence du germe par culture.

Cette manière de procéder nous a permis d'avoir un diagnostic étiologique précis pour nos 30 malades traités par SMZ-TM.

Le tableau 25 montre bien que la culture pra-

ASPECT DU L.C.R.

I°/ A l'entrée

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Clair	0	0	0	0
Louche	3	7	7	I7
Eau de riz	II	3	4	I8
Purulent	I6	20	I9	55
Total	30	30	30	90

Tableau n°23

2°/ Au 8° jour

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Clair	30	24	29	83
Louche		4	I	5
Eau de riz		2		2
Purulent				
Total	30	30	30	90

Tableau n°24

RECHERCHE DE GERME DANS LE L.C.R

I°/ Methode

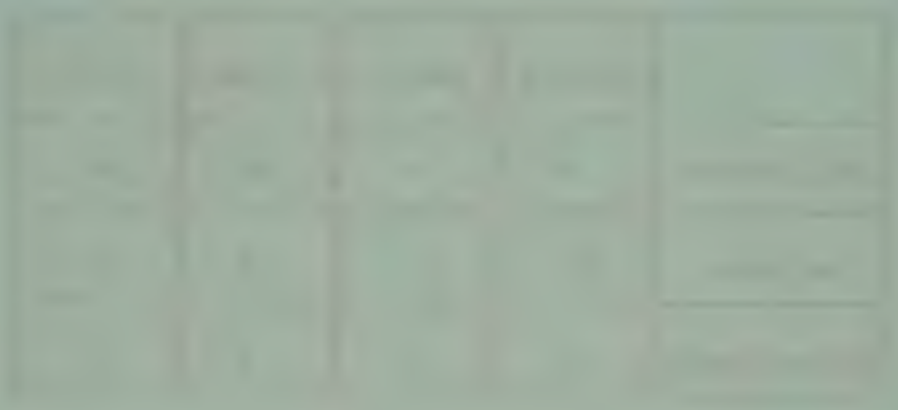
	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
EX. Direct	8	6	IO	24
Culture	30	2I	24	75
Indetermine	O	9	6	I5

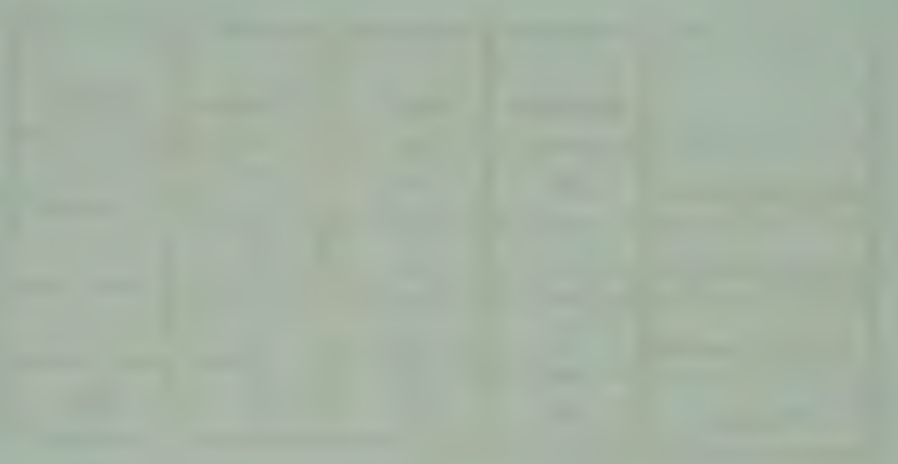
Tableau n°25

2°/ Resultats

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
Meningocoq.	27	I9	24	70
Pneumocoque	3	2	O	5
Indetermine	O	9	6	I5
Total	30	30	30	90

Tableau n°26





tiquée dans ces conditions est un examen fidèle.

Le tableau 26 montre que :

—27 de ces 30 malades présentaient une méningite à méningocoque.

—3 malades présentaient une méningite à pneumocoque.

Dans les autres groupes,la méningite à méningocoque était également trés largement prédominante.On ne retrouve que deux méningites à pneumocoque dans le groupe de malades traités par Ampicilline;mais 15 malades,dont 9 traités par Ampicilline et 6 par l'association Pénicilline,Chloramphénicol,Sulfamides,n'ont pas eu confirmation bactériologique de leur méningite.

A la deuxième ponction lombaire,effectuée au 8ème jour du traitement,les germes n'ont jamais pu être retrouvés.

III - L'étude cyto-chimique du LCR

1 - Cyto-chimie à l'admission des malades

a - la cytologie

—la grande majorité des malades présentait un LCR avec de "nombreux éléments" ce qui correspond,pour le laboratoire d'El-Kettar, à une cytologie comprise entre 300 et 1000 éléments/mm^3 . (Tableau 27)

—pour certains d'entre eux les élé - ments étaient "incomptables" c'est à dire que la cytologie de leur LCR était supérieure à 1000 éléments/mm^3.

—un malade traité par SMZ-TM,ainsi qu'un malade traité par Ampicilline présentaient une cytologie

ETUDE CYTO-CHIMIQUE A L'ENTREE

I°/ Cytologie

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
PN. Incompt.	II	9	6	26
Nbreux élts	I9	20	23	62
-de 200		I	I	2
Total	30	30	30	90

Tableau n°27

2°/ Albuminorachie

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
+ de 3 g	IO	I3	I3	36
2.3 g	8	5	7	20
I.2 g	8	6	6	20
0,5.I g	4	6	4	I4
Total	30	30	30	90

Tableau n°28

inférieure à 200 éléments/mm^3.

b - l'albuminorachie

—la plupart des malades avait une albuminorachie supérieure à 2 g/litre. (Tableau 28)

—Un petit nombre (6 pour les malades traités par SMZ.TM)présentait une albuminorachie entre I gramme et 2 g/litre.

—Quatre malades traités par SMZ.TM (6 par Ampicilline et 4 par traitement classique) ont une albuminorachie inférieure à 1 g/litre.

c - Le taux de chlorures dans le LCR.

Cet examen est moins important que le précédent.Légèrement diminué à l'entrée du malade,le taux de chlorures a une évolution inverse de celle de l'albuminorachie.

2 - Evolution de la cyto-chimie : pour cette évolution nous ne retiendrons que les deux examens principaux :

—la cytologie du LCR
—l'albuminorachie

a - la cytologie

—la cytologie du LCR s'est normalisée rapidement chez les malades traités par SMZ-TM puisqu'au 8ème jour, 12 malades seulement avaient une cytologie supérieure à 50 éléments par mm^3. (Tableau 29)

—au 15ème jour,16 malades ont une cytologie comprise entre 10 et 50 éléments/mm^3:ce qui est une notion classique (Tableau 30).

b - L'albuminorachie

—se normalise rapidement.Dans notre série,l'albuminorachie est normale au 8ème jour,chez la moitié de nos malades. (Tableau 31)

—au 15ème jour,11 malades ont une albuminorachie comprise entre 0,30 et 0,50 g/litre (Tableau 32).

L'évolution de la cyto-chimie chez les malades traités par SMZ-TM est comparable à celle observée dans les autres groupes de malades (Tableaux 29,30,31 et 32) .

EVOLUTION DE LA CYTOLOGIE

I°/ Au 8° jour

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
+ de IOO	3	9	3	I5
50 - IOO	9	6	9	24
- de 50	I8	I5	I8	54
Total	30	30	30	90

Tableau n°29

2°/ Au I5° jour

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
- de IO	I4	I8	I2	44
IO - 50	I6	9	I6	4I
+ de 50	O	3	2	5
Total	30	30	30	90

Tableau n°30

EVOLUTION DE L'ALBUMINORACHIE

1°/ Au 8° Jour

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
+ de Ig.	3	4	2	9
0,5 - Ig	I2	I0	I7	39
- de 0,5g	I5	I6	II	42
Total	30	30	30	90

Tableau n°3I

2°/ Au I5° Jour

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
- de 0,30g	I9	I3	5	37
0,30-0,50g	II	I4	2I	46
+ de 0,50g	0	3	4	7
Total	30	30	30	90

Tableau n°32

ETUDE DE LA SENSIBILITE DU GERME

I - Méthodes

Les tests de sensibilité aux antibiotiques (y compris Sulfamides et SMZ-TM) ont été réalisés sur le milieu de MULLER-HINTON additionné de sang de cheval hémolysé;les disques utilisés étant ceux commercialisés par l'Institut Pasteur de Paris.

La technique et l'interprétation des résultats sont celles de Y.A CHABBERT .

II - Résultats

A - Malades traités par SMZ-TM

Chez les 30 malades traités par SMZ-TM,ont été isolées 27 souches de méningocoque et 3 souches de pneumocoque.

Les tableaux 33,34 et 35 rapportent les diffé - rents résultats des antibiogrammes pratiqués sur ces 30 malades.

1 - Sensibilité de ces différentes souches au SMZ-TM et aux Sulfamides.

a - Globalement (Tableau 33)

—6 souches sont sensibles au SMZ-TM et 24 souches sont résistantes.

—5 souches sont sensibles aux Sulfamides et 25 souches sont résistantes.

b - Méningocoque (Tableau 34)

Si l'on ne considère que les 27 souches de méningocoque:

—6 souches sont sensibles au SMZ-TM et 21 sont résistantes.

ANTIBIOGRAMME DES 30 SOUCHES ISOLEES CHEZ LES MALADES

TRAITES PAR SMZ-TM

	Resistantes		Limtes		Sensibles		Total	
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%
Ampicilline	1	(3,3)	1	(3,3)	28	(93,3)	30	(100)
Pénicilline	2	(6,6)	18	(60)	10	(33,3)	30	(100)
C A M			10	(33,3	20	(66,6)	30	(100)
S U	25	(83,3			5	(16,6)	30	(100)
SMZ-TM	24	(80)			6	(20)	30	(100)

Les taux ( ) ne sont donnés qu'à titre indicatif,leur valeur peuvent préter à discussion car les nombres considérés sont peu importants.

TABLEAU N°33

—5 souches sont sensibles aux Sulfamides et 22 sont résistantes.

En effet une souche de méningocoque,résistante aux Sulfamides,est cependant sensible au SMZ-TM;

c - Pneumocoque (Tableau 35)

Les 3 souches de pneumocoque isolées chez nos malades sont résistantes à la fois au SMZ-TM et aux Sulfamides.

2 - Sensibilité de ces souches aux autres antibiotiques

a - sensibilité à l'Ampicilline : une souche de méningocoque est résistante et une autre est limite.

En fait il semblerait que du point de vue bactériologique la souche résistante pourrait être considérée comme limite et sa concentration minima inhibitrice devrait être recherchée par la méthode de dilution.

b - sensibilité à la Pénicilline :

Les deux souches résistantes devraient également être testées par la méthode de dilution,car il pourrait s'agir de souches limites avec concentration minima inhibitrice élevée. Il est à noter que plus de la moitié des souches isolées (18 souches sur 30 , dont 2 souches de pneumocoque) ont une sensibilité limite à la Pénicilline.

c - sensibilité au Chloramphénicol

Aucune souche n'est résistante à cet antibiotique.Cependant 10 souches dont 2 de pneumocoque ont une sensibilité limite.

B - Ensemble des malades (Tableau 36)

75 souches dont 70 méningocoques et 5 pneumocoques

ANTIBIOGRAMME DES 27 SOUCHES DE MENINGOCOQUE ISOLEES

CHEZ LES MALADES TRAITES PAR SMZ-TM

	Resistant.	Limites	Sensibles	Total
Ampicilline	I	I	25	27
Penicilline	2	I7	8	27
C A M		8	I9	27
S U	22		5	27
SMZ-TM	2I		6	27

Tableau n°34

ANTIBIOGRAMME DES 3 SOUCHES DE PNEUMOCOQUE ISOLEES

CHEZ LES MALADES TRAITES PAR SMZ-TM

	Resistant.	Limites	Sensibles	Total
Ampicilline			3	3
Penicilline		I	2	3
C A M		2	I	3
S U	3			3
SMZ-TM	3			3

Tableau n°35

ANTIBIOGRAMMES DE TOUTES LES SOUCHES ISOLEES

(75 souches = 70 Méningocoques + 5 Pneumocoques)

	Résistantes		Limites		Sensibles		Total		Non testées
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr
cilline	1	(1,54)	1	(1,54)	63	(96)	65	(100)	10
cilline	2	(3,08)	38	(58,4)	25	(38,4)	65	(100)	10
A M			20	(30,8)	45	(69,2)	65	(100)	10
U	54	(83,1)			11	(16,9)	65	(100)	10
Z-TM	39	(86,6)			6	(13,3)	45	(100)	30

TABLEAU N°36

ont été isolées chez les 90 malades des 3 groupes,traités l'un par SMZ-TM,le second par Ampicilline,le dernier par traitement classique.

Sur 75 souches:

—65 souches ont été testées à l'Ampicilline,à la Pénicilline,au chloramphénicol et aux Sulfamides.

—45 souches seulement ont été testées au SMZ-TM.

1 - Sensibilité au SMZ-TM et aux sulfamides

—39 souches sur 45 sont résistantes au SMZ-TM.

—54 souches sur 65 sont résistantes aux Sulfamides.

2 - Sensibilité à l'Ampicilline : sur les 65 souches testées ont ne retrouve qu'une seule souche résistante et une limite que nous avons déja évoquée précédemment.

3 - Sensibilité à la Pénicilline : nous avons déja signalé les 2 souches de méningocoque résistantes à la Pénicilline.

Par ailleurs 38 souches ont une sensibilité limite.Les 40 souches (2 résistantes et 38 limites) devraient être testées par la méthode de dilution.

4 - Sensibilité au Chloramphénicol : sur 65 souches testées 20 ont une sensibilité limite;aucune souche n'est résistante à cet antibiotique.

III - Discussion

La discordance des résultats cliniques et des résultats bactériologiques soulève certains problèmes qui feront l'objet d'un travail ultérieur dans le service.

1 - Il faut rechercher les sources d'erreurs possibles attachées à la méthode de diffusion elle-même

a - y a t-il toujours synergie par la méthode des disques entre Triméthoprime et Sulfamides ? Il serait surement utile de tester les germes séparément à chacun des composants du SMZ-TM. Actuellement ceci ne peut-être fait que par la méthode de dilution car il n'existe pas de disques de Triméthoprime seul et de Sulfaméthoxazole seul.

b - Les deux composants du SMZ-TM dont les disques sont imprégnés ne diffusent peut être pas de la même manière dans la gélose,chaque substance ayant probablement son coefficient de diffusion spécifique. Autour du disque,les proportions de SMZ et de TM ne seraient alors pas homogènes dans toutes les zones.

c - Le milieu utilisé contient peut être certaines substances (tel l'acide para-amino-benzoïque) inhibant l'activité des sulfamides.

2 - C'est pourquoi la méthode de dilution semble préférable, car elle permet d'éliminer certains des facteurs précédents.Cependant elle pose essentiellement un problème:celui de la proportion des deux composants qu'il faut utiliser dans cette méthode de dilution.

a - Proprotion des comprimés : dans les comprimés le rapport TM/SMZ est de 1/5.Cependant la diffusion de ces deux composants dans les différents milieux de l'organisme ne se fait pas dans un tel rapport.C'est pourquoi tester les germes dans la proportion des comprimés ne semble pas la meilleure solution.

b - Proportion des disques :elle est de 1/21. Il s'agirait là du rapport moyen retrouvé dans les humeurs.Pour les bactériologistes cette proportion est considérée comme synergique

et optimale.

c - Il serait plus logique encore de rechercher d'abord le rapport TM/SMZ retrouvé dans le LCR des malades présentant une méningite purulente,puis de tester les germes par la méthode de dilution dans le rapport trouvé pour ces deux substances dans le LCR.

Aussi nous proposons-nous,dans un travail ultérieur:

— d'abord de rechercher la diffusion des deux composants du SMZ/TM à travers les méninges des malades atteints de méningite aigue purulente.

— ensuite de tester les souches isolées:

1 - D'une part par la méthode des disques de SMZ-TM.

2 - D'autre part par la méthode de dilution successivement avec:

a - Chacun des deux composants Sulfaméthoxazole et Trimethoprime séparement.

b - Les composants Triméthoprime et Sulfaméthoxazole dans les rapports suivants:

— Celui des comprimés
— Celui des disques
— Celui retrouvé au niveau du LCR des malades.

Ce travail ultérieur nous permettra,peut-être de trouver une réponse à cette discordance clinique-bactériologique.

LA FORMULE NUMERATION BLANCHE

Le SMZ-TM a été incriminé dans certaines agranulocytose,c'est pourquoi la formule numération blanche a été pratiquée chez tous nos malades à l'admission,au 8ème jour et la guérison.

1 - A l'admission (Tableau 37 et 38)

a - une hyperleucocytose était retrouvée chez tous les malades avec chez 29 d'entre eux un nombre de Globules blancs supérieur à 10.000 (Tableau 37)

b - l'équilibre leucocytaire montrait (Tableau 38)

—une polynucléose neutrophile au dessus de 75 % dans 19 cas.

—une normocytose (60 à 75% de polynucléaires neutrophiles)chez 11 cas.

—aucun malade ne présentait de neutropénie.

On pouvait faire dans les deux autres groupes de malades pratiquement les mêmes constatations.

2 - Son évolution sous traitement

Si le nombre de globules blancs tendait à se normaliser vers le 8ème jour du traitement (Tableau 39) on observait au 15ème jour une leucopénie inférieure à 5.000 GB chez 5 malades,avec pour chiffre le plus bas 3.200 GB .

Cependant il faut insister sur le fait qu'on retrouve également une leucopénie inférieure à 5.000 GB

— chez 5 malades traités par Ampicilline (chiffre le plus bas 3.000 GB).

— chez 3 malades traités par Pénicilline-Chloramphénicol-Sulfamides (chiffre 3.600 GB)

ETUDE DE LA NUMERATION - FORMULE BLANCHE A L'ENTREE

I°/ Numeration blanche

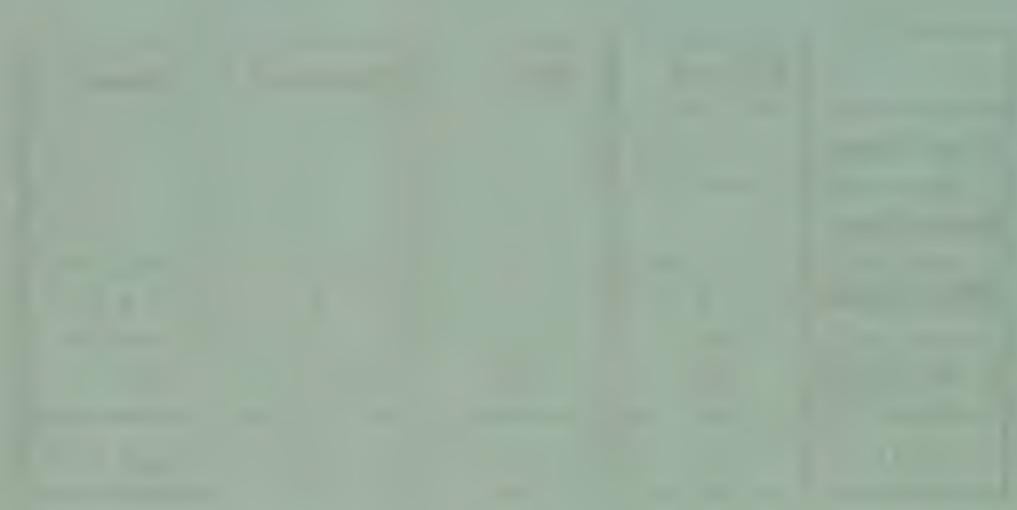
	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
- de 5000				
5000-7000			I	I
7000-I0000	I	3	2	6
+ de I0000	29	27	27	83
Total	30	30	30	90

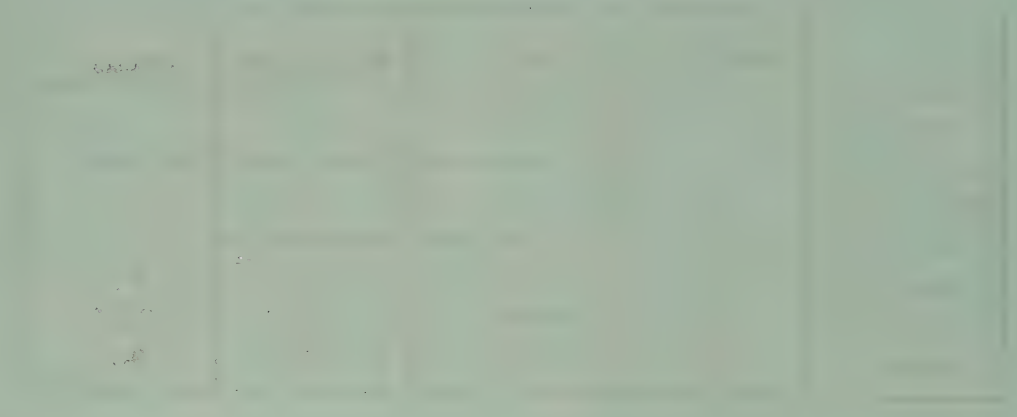
Tableau n°37

2°/ Equilibre leucocytaire

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
- de 60				
60 - 75	II	7	3	2I
+ de 75	I9	23	27	69
Total	30	30	30	90

Tableau n°38





EVOLUTION DE LA NUMERATION ET FORMULE BLANCHE

I°/ Numeration Blanche

	SMZ-TM		Ampicilline		Standard	
	8° jour	15° jour	8° jour	15° jour	8° jour	15° jour
5000		5		5		3
5000-7000	7	12	2	5	5	I4
7000-10.000	I2	I3	II	I7	5	I3
+ de I0.000	II		I7	3	I0	
Total	30	30	30	30	30	30

Tableau n°39

2°/ Equilibre Leucocytaire

	SMZ-TM		Ampicilline		Standard	
	8° jour	I5° jour	8° jour	I5° jour	8° jour	I5° jour
- de 60	I4	I6	5	I0	I	9
60 : 75	I5	I4	I9	I8	2I	2I
+ de 75	I	4	6	II	8	0
Total	30	30	30	30	30	30

Tableau n°40

Le SMZ-TM ne parait,par conséquent,pas plus leucopéniant que les autres médicaments.

Par contre l'équilibre leucocytaire montre aussi bien au 8ème jour,qu'au 15ème jour du traitement une tendance plus nette à la neutropénie chez les malades traités par SMZ-TM que chez les autres (Tableau 40).

Le taux le plus bas de Polynucleaires Neutrophiles retrouvé a été dans le groupe de malades traités par SMZ-TM,de 36%.

Ces résultats n'ont jamais imposé une modification du traitement initial malgré les doses de médicament relativement élevées utilisées.

BILAN THERAPEUTIQUE

Le traitement,dans notre série,a comporté le plus souvent du SMZ-TM seul:dans 8 cas les cortcoides ont été associés à médicament.

1 - La posologie : la dose habituelle a été de,

—un comprimé trois fois par jour che l'enfant.

—deux comprimés trois par jour chez l'adolescent et l'adulte.

Dans les formes graves les perfusions intra-veineuses du médicament ont remplacé les comprimés aux mêmes doses.

Les corticoides ont été utilisés pendant une période toujours brève (3 à 10 jours) sous deux formes:

—sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 100 à 150 mg par jour chez l'enfant et 200 à 300 mg par jour chez l'adulte.

—sous forme de delta-cortisone (Cortancyl) à la dose de 0,5 mg par kiligramme de poids et par jour.

Les corticoides ont été utilisés chez 8 malades:

—3 présentaient une méningite purulente à Pneumocoque avec troubles importants de la conscience:l'un d'eux était en coma avec état de choc ,les deux autres dans un sub coma.

—3malades présentaient une atteinte sensorielle:l'un,une atteinte auditive et les deux autres une paralysie oculo-motrice avec strabisme et diplopie.

—enfin deux malades présentaient un purpura généralisé.

2 -La durée du traitement

La durée du traitement a été en général de 15 à 20 jours (Tableau 41).

DUREE DU TRAITEMENT

	SMZ-TM	Ampi.	Standard	Total
I5 . 20	27	25	22	74
+ de 20	3	5	8	I6
Total	30	30	30	90

Tableau n°4I

La durée moyenne du traitement a été supérieure à 20 jours.Ils présentaient une méningite purulente à Pneumocoque.

3 - La tolérance du produit

La tolérance au SMZ-TM a été dans l'ensemble excellente.

Cependant il faut signaler l'apparition,chez un de nos malades,au IOème jour du traitement d'une réaction allergique cutanée,d'intensité modérée,qui a régressé après adjonction au traitement d'un anti-histaminique à action retard.

Le SMZ-TM a été poursuivi et l'on peut se demander s'il s'agissait réellement d'une allergie au médicament.

Nous avons recherché,tout au long de l'évolution une éventuelle atteinte hématologique grâce à des numérations et formules sanguines pratiquées au 8ème et 15ème jour du traitement Si les malades traités par SMZ-TM n'avaient pas présenté de leucopénie significative,par contre on a noté une tendance à la neutropénie plus marquée que chez les malades traités par un autre médicament.

4 - CoÛt du traitement par SMZ-TM

La dépense quotidienne,due à l'emploi de l'association SMZ-TM,relativement faible est de l'ordre de 6DA chez l'adulte et de 3DA chez l'enfant.

Elle est inférieure à celle de la triple antibithérapie (environ de 11DA) et de l'Ampicilline (en moyenne de 30D

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

C O N C L U S I O N S

L'avènement des Sulfamides en 1937 et quelques années plus tard des antibiotiques a révolutionné la thérapeutique des méningites purulentes.

Cependant l'apparition d'une résistance fréquente du méningocoque aux Sulfamides a reposé le problème du traitement des méningites.Aussi de nombreux schémas thérapeutiques ont-ils été proposés lors de la découverte de nouveaux antibiotiques.

Mais les toutes dernières médications sont le plus souvent d'un prix de revient élevé,pour une efficacité pratiquement identique.

Le but de ce travail,essentiellement clinique au début, a été de déterminer la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament le SMZ-TM dans les méningites purulentes.

Le SMZ-TM associe un Sulfamide semi-retard,le sulfaméthoxazole et un anti-folique,le triméthoprime.

Trente malades,atteints de méningites purulentes,hospitalisés entre le 1er Janvier 1973 et le 30 Juin 1973,dans le service du Professeur AIT KHALED (clinique des Maladies Infectieuses - CHU d'EL-Kettar) ont été traités par le SMZ-TM.

Il nous faut péciser que ces 30 malades n'ont fait l'objet d'aucun choix particulier et ont été pris au hasard.

Chez tous les malades la confirmation bactériologique a été réalisée;il s'agissait de 27 méningites cérébro-spinales à méningocoque et de 3 méningites à pneumocoque.

Pour comparer l'efficacité thérapeutique de ce médicament,aux mêmes moments,dans le même service et dans les mêmes conditions d'hospitalisation et de surveillance, deux autres groupes de 30 malades ont été traités,l'un par Ampicilline,l'autre par l'association Pénicilline - Chloramphénicol - Sulfamides.

Cette étude permet de dégager certaines conclusions thérapeutiques,mais aussi de soulever certains problèmes bactériologiques qui feront l'objet d'un travail ultérieur.

SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE

Les 30 malades ont été soumis au SMZ-TM pendant une durée moyenne de 16 jours aux doses de 6 comprimés par jour chez l'adulte et de 3 comprimés par jour chez l'enfant,réparties en 3 prises,soit en moyenne une posologie journalière de 40mg/Kg de sulfaméthoxazole et de 10mg/Kg de triméthoprime.

Dans les formes graves,la forme injectable,non encore commercialisée,a été administrée par voie IV aux mêmes doses.La corticothérapie a été utilisée dans ses indications habituelles.

Les malades ont tous guéri:

L'évolution sous SMZ-TM a été comparable à celle observée chez les malades traités par Ampicilline ou par Pénicilline - Chloramphénicol - Sulfamides.

Elle a été appréciée par le temps nécessaire pour obtenir:

- l'apyréxie
- la régression du syndrome méningé physique
- la normalisation du LCR.

Ce médicament,aussi efficace que les autres,présente

l'intérêt:

1- d'une mono-antibiothérapie au sens large.

2- d'une posologie simple.

3- de la possibilité dans les formes graves d'utiliser la voie parentérale,IV de préférence.

4- d'un prix de revient relativement modéré (le coût du traitement étant de l'ordre de 96DA pour un adulte et de 48DA pour un enfant).

5- la tolérance du produit a été excellente dans notre série:

a- les numérations et formules blanches pratiquées régulièrement au cours du traitement par SMZ-TM n'ont montré aucune atteinte hématologique sinon peut-être une légère tendance à la neutropénie.

b- une réaction allergique,peut-être due aux médicaments,a cependant rapidement cédé sous anti-histaminique et n'a pas contraint à l'arrêt du traitement.

c- par ailleurs,aucun autre incident n'a été observé.

SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE

Le problème soulevé est essentiellement celui de la valeur des tests de sensibilité du méningocoque - et des autres germes - par la méthode de diffusion (méthode des disques) au SMZ-TM et également aux Sulfamides.

En effet sur 30 souches isolées chez les malades traités et guéris par SMZ-TM, 25 (22 méningocoques et 3 pneumocoques) présentaient une résistance au SMZ-TM et aux Sulfamides par la méthode précédente.

Les raisons de cette discordance de la clinique et de la bactériologie fera l'objet d'un travail ultérieur dans le

service.

Dans ce travail nous nous proposons:

- d'abord de rechercher la diffusion des deux composants du SMZ-TM à travers les méninges des malades atteints de méningite aigue purulentes.

- ensuite de tester les souches isolées:

1- d'une part par la méthode des disques de SMZ-TM

2- d'autre part par la méthode de dillution, successivement:

a- avec chacun des deux composants SMZ et TM séparement.

b- avec les composants SMZ et TM dans les rapprts suivants:

-celui des comprimés
-celui des disques
-celui retrouvé au niveau du LCR des malades.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

OBSERVATIONS

OM, AGE, SEXE	DUREE AVT HOSPITALI.	TRT AVT HOSPITALI	SIGNES CLINIQUES	COMPLICATIONS	LCR - ATG - NFS	TRAITEMENT & RESULTATS
1-KAB.Samir 6 ans,M	2	0	S.infectieux S.méningé Rhinopharyngite Purpura disséminé	Strabisme Diplopie Arthralgies	Nbreux éléments 80% PN Albumine 4 g Culture + Méningocoque ATG: SMZ-TM:R SU:R	SMZ-TM + Corticoides Guérison
2-SAL.Moh. 6 ans,M	1	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Rhinopharyngite Purpura disséminé	0	256 éléments Albumine 0,60 g Culture + Méningocoque ATG: SMZ-TM:R SU:R GB I6.600	SMZ-TM + Corticoides Guérison
3-HAD.Moh. 5½ ans,M	0	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Collapsus CV Herpés-Purpura	Arthralgies	Nbreux éléments Albumine 2,80 g Culture+ MéningocoqueC ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 17.400	SMZ-TM + Réanimation Guérison
4-IBE.Fat. 4½ ans,F	1	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation	0	El. incomptables Albumine 6 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:S SU:S GB 32.000	SMZ-TM + Guérison
5-DJE.Nabila 12 ans,F	5	0	S.infectieux S.méningé Rhinopharyngite Herpés Obnibulation	0	El. incomptables Albumine 2 g Ex. direct + Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 20.400	SMZ-TM Guérison
6-SEN.Fet. 42 ans,F	1	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Rhinopharyngite	Arthralgies	Nbreux éléments Albumine 7 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 20.600	SMZ-TM Guérison

NOM,AGE,SEXE	DUREE AVT HOSPITAL.	TRT AVT HOSPITAL.	SIGNES CLINIQUES	COMPLICATIONS	LCR - ATG - NFS	TRAITEMENT & RESULTATS
7-HAR.Sid. 6 ans,M	0	0	S.infectieux S.méningé Rhinopharyngite	0	El. incomptables Albumine 1,60 g Ex. direct + Culture+MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 22.000	SMZ-TM Guerison
8-BEL.Lyes 15 ans ,m	3	0	S.infectieux S.méningé	0	El. incomptables Albumine 1,60 g Culture+MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 15.600	SMZ-TM Guerison
9-ZAG.Smain 22 ans,M	5	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Rhinopharyngite	Auditive	Nbreux éléments Albumine 1,90 g Culture+MénigocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 11.000	SMZ-TM + Corticoide Guerison
10-AME.Moh. 6 ans,M	2	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Herpés - Purpura	0	Nbreux éléments Albumine 0,60 g Culture+Méningocoque ATG: SMZ - TM:R SU:R GB 16.800	SMZ-TM Guerison
11-AKL.Tak. 13 ans,M	3	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Herpés - Purpura Convulsions ++	Strabisme diplopie Deshydrat.	El. incomptables Albumine 2 g Culture+MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 24.200	SMZ-TM Corticoides Réhydratati Guerison
12-CHE.Must. 12 ans,M	8	0	S.infectieux S.méningé Purpura discret Rhinoph. Otite	Arthralgies	Nbreux éléments Albumine 2,80 g Culture+MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB20.200	SMZ-TM Paracentèse Guerison

OM, AGE, SEXE	DUREE AVT HOSPITAL.	TRT AVT HOSPITAL.	SIGNES CLINIQUES	COMPLICATIONS	LCR - ATG - NFS	TRAITEMENT& RESULTATS
3-BEN.Zou. 15 ans,M	4	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Rhinopharyngite Purpura discret	Pneumopathie	Nbreux éléments Albumine 1,20 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 16.400	SMZ-TM Guerison
4-KHE.Moh. 5 ans,M	3	0	S.infectieux S.méningé Rhinopharyngite	Arthralgies	Nbreux éléments Albumine 3,60 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 22.800	SMZ-TM Guerison
5-SEL.Abd. 7 ans,M	5	0	S.infectieux S.méningé Sub-coma Convulsions ++ Herpés	Respiratoires	EL. incomptables Albumine 2,40 g Culture+ Pneumocoque ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 18.600	SMZ-TM Corticoides Guerison
6-BOU.Fat. 3 ans,F	4	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Diarrhées Rhinopharyngite	0	Nbreux éléments Albumine 1,80 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 18000	SMZ-TM Guerison
7-NEF.Abd 4 ans,M	3	0	S.infectieux S.méningé Rhinopharyngite	0	El. incomptables Albumine 0,80 g Ex; direct + Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:S SU:S GB 9600	SMZ-TM Guerison
8-LAK.Sad. 14 ans,F	2	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Rhinopharyngite Herpés	Arthralgies	El. incomptables Albumine 2 g Ex. direct + Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:S SU:S GB 12.600	SMZ-TM Guerison

GE,NOM,SEXE	DUREE AVT HOSPITAL.	TRT AVT HOSPITAL.	SIGNES CLINIQUES	COMPLICATIONS	LCR - ATG - NFS	TRAITEMENT RESULTATS
19-ALD.Fat. 18 ans,F	2	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Herpés Rhinopharyngite	0	Nbreux éléments Albumine 2 g Ex. direct + Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 13.000	SMZ-TM Guerison
20-BOU.Dja. 9 ans F	2	0	S.infectieux S.méningé Purpura disséminé Rhinopharyngite	0	Nbreux éléments Albumine 1,80 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 13.800	SMZ-TM Guerison
21-MAD.Yah; 42 ans,M	3	0	S.infectieux S.méningé Herpés - Purpura Agitation ++ Rhinopharyngite	0	Nbreux éléments Albumine 6 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 20.200	SMZ-TM Corticoid Guerison
22-ZEG.Must. 17 ans,M	3	0	S.infectieux S.méningé Sub-coma Altération de l'EG++	Sub-coma	El. incomptables Albumine 3,80 g Culture+ Pneumocoque ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 36.600	SMZ-TM Corticoid Guerison
23-DAI.Eat. 15 ans,M	1	0	S.infectieux S.méningé Purpura disséminé Rhinopharyngite	0	Nbreux éléments Albumine 1,40 g Ex; direct + Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 14.200	SMZ-TM Guerison
24-ZER.Dja. 7 ans,F	0	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Purpura discret	0	El. incomptables Albumine 3,5 g Culture+ MéningocoqueB ATG: SMZ-TM:S SU:S GB 16.000	SMZ-TM Guerison

NOM, AGE, SEXE	DUREE AVT HOSPITAL.	TRT AVT HOSPITAL	SIGNES CLINIQUES	COMPLICATIONS	LCR - ATG - NFS	TRAITEMENT & RESULTATS
25-BOU.Had. 17 ans,F	5	0	S.infectieux S.méningé HERPES Rhinopharyngite	Arthralgies	Nbreux éléments Albumine 1,80 g Culture+ MéningocoqueA Ex;direct + ATG: SMZ-TM:S SU:R GB 16.000	SMZ-TM Guerison
26-TIG.Nac. 5 ans,F	3	0	S.infectieux S.méningé Purpura discret	0	Nbreux éléments Albumine 7 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 16.000	SMZ-TM Guerison
27-MEZ.Mez. 11 ans,M	2	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Herpés Rhinopharyngite	0	Nbreux éléments Albumine 1 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 36.400	SMZ-TM Guerison
28-HAC.Sam. 12 ans,F	3	0	S.infectieux S.méningé Pneumopathie	Coma Convulsions Collapsus CV	Nbreux éléments Albumine 3,20 g Culture+ Pneumocoque ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 48.000	Réanimation SMZ-TM Corticoides Guerison
29-OUA.Sof. 4 ans,M	2	0	S.infectieux S.méningé Diarrhées +++ Rhinopharyngite	0	El. incomptables Albumine 2 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:R SU:R GB 12.200	SMZ-TM Guerison
30-TOU.El. 8 ans,M	3	0	S.infectieux S.méningé Obnibulation Herpés - Purpura Rhinopharyngite	Arthralgies	Nbreux éléments Albumine 3,5 g Culture+ MéningocoqueA ATG: SMZ-TM:S SU:S GB 10.800	SMZ-TM Guerison

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

1. AIT OUYAHIA (B) - Remarques étiologiques, cliniques, biologiques thérapeutiques, à propos de 265 cas de méningites purulentes. Thèse - ALGER 1955

2. ALTMANN G. - In vitro sensitivity of flavobacterium meningosepticum to antimicrobial agents. J. Med. Microbial. ; 4,2, 296-9, 1971

ATLAN (G) - la résistance des bactéries aux antibiotiques. Thése med. Paris 1968.

3. AUWAERTER W. - Antibakterielle chemotherapie der eitrigen Meningitis. Therapiewoche, 22,50,4488, 4490,4493 -95, 4496, 4499-4500,1972. BARETT F. F., EARDLEY W. A et COLL. - Ampicillin in the treatment of acute suppurative meningitis. J. Pediat, 1966.

4. BASTIN R. et FROTTIER J. - Meningites purulentes. E.M.C. système nerveux 17160 ALO,1-10 1970

5. BASTIN (R) - GUIBERT (J) et TURPIN (J.CL). M.C.S. à méningocoque. Epidémiologie formes cliniques et prophlaxie. Sem. des hôpit, 1966, 47, 2811 - 2817.

6. BASTIN R. - VILDE J. L. FROTTIER J - Etude critique des données cliniques et biologiques. In : Assises Nationales de Médecine "Utilisation Rationnelle des antibiotiques". Cah. Méd. 1971, 12, 17, 1563-1571.

7. BAUER AW, - KIRBY WMM. SHERRIS JC et Al : Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol 45:493-496,1966.

8. BEAM L.R. - Treatment of meningitis ; a retrospective study. Southern. Med. J.;61, 1307-12, Décembre 1968.

9. BELL NE.et al. - Meningococcal meningitis. Milit. med. 136;601.611; 1971

10. BENALLEGUE et COLL - les meningites purulentes du nourrisson à Alger (à propos de 92 observations). Pédiatrie, 1970, 25, n°3, 263-282.

11. BENHAMOU (E). - FERRAUD (B) SORREL (A) et AIT OUYAHIA (B). - Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques des M.P en milieu nord-africain. Alger med; 1955,59, 12, 787-808.

12. BERLAND H. - et al. - Les méningites purulentes récidivantes. Ann. Pédiat. ann. Pediat. 19: 3, 207-213, 1972.

13. BERTRAND - Aspects actuels des meningites purulentes de l'adulte (à propos de 124 cas) Med.Int.8, 4, 273-9, Avril 1973.

14. BIOT (J) - Méningite cérébro-spinale et sulfaméthoxypyridazine (à propos de 46 observations). Méd. trop. 1962, 22, 4, 443.

15. BOISSIERE H. - CAGNAT R. LE CAMUS F. - Pronostic et traitement de la méningite à pneumocoques du premier âge (à propos de six observation) Ann. Pédiat. 1969, 16, 525-534.

16. BURDIN J.C, - LAVERGNEE et Coll. - Considérations à propos de 260 germes isolés de méningites suppurées. Presse méd., 1960, 68, 33. 1291-1292.

17. BRUNSCHWIG M.C. - Réflexion concernant les résultats du traitement actuel des méningites suppurées chez l'enfant. Thèse, Paris 1967, n°756.

18. CHABBERT (Y.A) - laboratoire d'antibiothérapie dans les méningites purulentes. Sem. des Hôpit.de Paris 1967.43. 239.

19. CHEBRIE (J.J) - AICARDI (J) DHAUSSY (C) et THIEFFRY (S.E) - Les méningites purulentes du nouveau-né (étude de 36 cas) -Arch.Franç.de Péd. 1969, 25, 8,849-870.

20. COPPOLA L. - The use of a broad spectrum penicillin and a sulfonamide in low doses in thexapy of meningococcal meningitis. G. Mal. Infett., 21, 704-7, Aout 1969.

21. CORNILLE C. - Etude de dix observations de méningite à méningocoque de l'adulte Thèse 1971, Université de Paris VII-Fadylté de Médecine Bichat Beaujon.

22. DELAITRE R.et al- Méningite purulente. Pediatrie 27: 181-185, 1972.

23. De MATTIA R et al-Studies of 548 cases of purulent meningitis. G.Mal. infett.24: 261-268,1972.

24. DIF (A) - De la méningite cérébro-spirale. Apropos de 502 cas Thèse à Alger 1970.

25. DIOP MAR (I.) - REY (M), LAFAIX (C) et ZAROUF (M) - traitement des méningites purulentes en Afrique tropicale. Colloque de pathologie infectieuse, Paris, 2 Nov.1971 (à paraitre).

26. DODGE P.R., - SWARTZ M.N - Bacteriel meningitis : a review of selected aspects New Engl. J. Med.1965,272, 725-731, 779-787, 842-848, 954-960, 1003 -1010.

27. DOMART A. et al. -Méningite purulente méningococcique. Ann. Med. Intern. 123:169-174, 1972.

28. DOMART.A , MODAL J - FROTTIER J. - comment prescrire les antibiotiques. Table ronde entretiens de Bichat 1971.

29. DUCAS J. WERT P. - DUPREZ A. - les résultats cliniques de l'emploi de l'hémisuccinate de chloramphénicol dans le traitement des méningites purulentes du nourisson et de l'enfant. Ann. Méd. Nancy. 1964, 3, 1464-1477.

30. DUPOUY D. et al - méningite purulente chez les enfants. Ann. Pediat. 18:507-516,1971

31. EICKHOFF T.C. - et FINLAND M - changement de sensibilité des méningocoques vis-à-vis des agents antimicrobiens - New Engl. Med. Févr. 1965,272 n°8 395-398, bibliogr.

32. EIGLER J.O., - WELLMAN W.E. ROONE E, KEITH H. M, SWIEN H.J - bactériel meningitis I Général review (294 cases). Bacteriel meningitis II Proc. staff. Meet. Mayo Clin. 1961, 36, 357-365 ; 1962, 37, 703-712.

33. ESCALLIER J.P. - A propos de 100 observations des malades traités par le sulfaméthoxazole triméthoprime.
Afrique Med.,2, 97, 178.92 - Février 1972.

34. FANCONI G. - Behandlung von kontaktpersonen bei meningkokkenerkrankungen
Paediatrishe Praxis, 11, 2, 279, 1972.

35. FELDMAN H.A - Méningocoques résistant aux sulfamides
Ann. Rev. Med. 1967, 18, 495-506.

36. FELIX H. - Badtrim et pathologie exotique infectieuse. Indications données par l'étude de 1830 observations.
Rev. Med. 12, 23; 1483-90, 1971

37. FELIX H. - Bactrim et méningites purulentes
Rev. Med., 12, 23, 1503-6, 1971.

38. FLEMING PC. - MURRAY JDM, FUJIWARA MW et al : Ampicillin in the treatment of bactériel meningäitis. Antimicrob agents chemother 6:47-52,1967.

39. GALVAO P.A.A. - Meningites purulentas e seu tratamento
Ars. Curandi, 5, 10, 98-114, 1972.

40. GILLY - Intérêt du bactrim en pathologie infectieuse
Mars Med, 110 , 1, 65-79,1973

41. GIRARD F. - Physiopathologie des méningites suppurées. Sem Hop.Oct.1966, 42 n°43, 2544-2552, bibliogr.

42. GIRGIS N.I. - Ampicillin in the treatment of bacterial meningitis
J. Eghypt. Public Health. Ass., 44, 425-35, 1969.

43. GRANDMOTTET P. - Traitement des méningites purulentes
Presse Méd.1963, 71,42,1981-1984.

44. GUIGNARD J. - Utilisation du bactrim en pathologie infectieuse pédiatrique. Pharmacol and chemotherapy 13 th Intern. Congr. of Pediatric. Wien/Austria 29 Aout-4 Septembre 1971, Vol. 12, pp. 231-40, Wiener Méd. AKAD., Wien/Austria 1971.

45. GUIGNARD J. - et BERBICH A. Les aspects cliniques de la M.C.S en pédiatrie 14 séminaire interrégional sur la M.C.S (Niamey, 13-17 FEV.1968; bobo-dioulasso 19-24 Fev;1968).

46. HAGGERTY R.J. - et ZIAI M. - Méningite bactérienne aiguë - Advances Ped.1964,14 129-181.

47. HALL B.D. - Failure of ampicillin in meningitis
Lancet, 1, 1033, 11 Mai 1968.

48. HARTER D.N. - Preliminary antibiotic therapy in bacterial meningitis. Arch Neurol, 1963, 9, 343-347.

49. HAYEM F. - Traitement des méningites purulentes de l'enfant - Sem. Hôp.Paris Janvier 1967 - 43, n°4, 232-238.

50. IVLER D. THRUPP - LD LEEDOM JM et al : Ampicillin in the treatment of acut[illegible] meningitis. Antimibrob agents chemother - 3.335.345, 1964.

51. JABIN P. - Traitement des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant (a propos de 51 cas personnels) thèse Paris 1968 n°584 (bibliographie)

52. JARVIS CW. et al. Does prior antibiotic treatment hamper the diagnossis of acute bacterial meningitis. Clin. Pediat. (Phila) 11: 201-204,1972.

53. JAWETZ E. - GUNNISON J.B, BRUIE JB and COLEMAN VR - studies on antibiotic synergism and antogonismer synergism among seven antibioties against varions baclerio iv-vitro - J.Bact.1962 - 64-29

54. JEDIDI H, - JAEGLE M, CHATENIER L - Méningite purulente du nourisson (étude thérapeutique de 46 cas (Tunisie Méd.1967,45, n°3, 157-163.

55. KANDAL S.R. - Ampicillin failure in H influenzae meningitis. A case report whith added commentaries.
Clin. Pediatr. (Phila), 11, 264-7, Mai 1972.

56. KNEEBONE G.M - Méningite purulente chez l'enfant 237 cas. Med.J. Australia 1961 48.11 n°4, 124,130.

57. KÜHNI M. - Comparative clinical and bacteriological studies of trimethoprim-sulfamethoxazole and ampicillin in pediatrics.
Paediatr. Paedol., 7, 384-98, 1972.

58. LACOSTE J. - L'association sulfaméthoxazole -triméthoprime en pathologie infectueuse - Thérapeutique, 47, 10, 853-5, 1971.

59. LAFAIX C. - The therapy of bacterial meningitis with sulfamethoxazol-trimethoprim. Paper presented at the VII Congress Internat. de chimiothérapie Praha/Czech, 23-28 Aout 1971.

60. LAFAIX C. - Therapy of Bactrim meningitis with sulfamethoxazol-trimethoprim. in : Hyzlar M., Semonsky M., Masak S.
advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy
Proc. 7 th int. Congr. Chemotherapy, Vol Part.2, pp.1227,29
Urban and Schwartzenberg, Muenchen Ger.1972

61. LAFAIX (ch. - CAMERLYNCK (P), DIOP MAR (L), GUERIN (M) et REY (M) - Une nouvelle chimiothérapie anti-infectieuse majeure : l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (étude bactériologique et clinique) Presse Médicale, 1970, 78, 30, 1375-1376.

62. LAPEYSSONNIE L - et TORREST F. - traitement de la méningite cérébro-spinale épidémique à sulfaméthoxypyridazine - Presse Méd. Nov.1962, 70, n°48 2277-2279, bibliogr.

63. LE GOUAR (Y) - Qulques nouveaux aspects du traitement des méningites purulentes de l'enfant - thése de médecine - Paris 1969.

64. LEEDOM (J.M) - IVLER (D) MATHIES (A.W, THRUPP (L.d);- the problem of sulfadiazin resistant meningococci. Antimicrob agents and chemoth 1966.281.

65. LEFEBRE. (M) - sulfamidorésistance et antibiorésistance du méningocoque.11°séminaire interrégional sur la M.C.S (Niamey, 13-17 Fév.1968; Bobo-Dioulasso, 19-24 Fév.1968 (p.27.).

66. 66. LEROUX N. et al. - - Méningite purulent chez les nouveaux-nés. Ann. Pediat. 18 : 517-523, 1971.

67. 67. LIBOUREL J.P. - Evolution des méningites purulentes à l'ère antibiotique. A propos de 203 cas observés à la clinique des maladies infectieuses, service du Professeur Antoine RAYBAUD (entre 1955 et 1970).

68. 68. LUTZ A., GROOTEN O. et BERGER M.A.

- Considérations à propos des germes isolés dans 309 cas de méningites suppurées - Strabourg méd., Août-Sept. 1963, 13, n° 8, 610-620.

69. MANIOS S.G. : - Meningococcal meningitis. Comparison of ampicillin and combined sulphadimidine-penicillin G treatment. Scand. J. Infect. Dis., 1, 85-9, 1969.

70. MARTIN CL., BEAUVIEUX Y.J., BILDSTEIN G., AZANZA X. -

- Résultats du traitement des méningites aiguës du nouveau-né XXIe Congrés de l'Association des Pédiatres de Langue Française, tome IV : Communications, 208 Expansion éd. Paris.

71. MATHIES AW Jr. LEEDOM JM. THRUPP LD et al : [illegible] et al. Expérience with ampicillin in bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 5:610-617.1966.

72. MATHIS AN., LEEDOM J.M., IVLER D., WHERLE P.F. and PORTNOY B.,

- Antibiotic anitagonisme in bactévial méningitis - Antimicrob Agents Chemoth 1967,218.

73. MEADE R.H. - - Treatment of meningitis. J. Amer. med. Ass. 1963, 185, 13, 1023-1030.

74. MILLAR (J.W.), SEISS (E.E.), FELDMAN (H.A.), SILVERMAN (C.) et FRANCK (P.). -

- In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in straims of N. meningitidis. J.A.M.A.;1963, 138-139.

76. MORZARIA R.N. : - Neonatal meningitis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. Brit. J. Med., II, 5635, 521-12,1969.

77. MOZZICONACCI P., GIRARD F. - La méningite purulente traitée, maladie, modifiée, problème nouveaux 1961, Masson éd. Paris.

78. MOZZICONACCI P. - Evolution et complications des méningites suppurées. - Sem. Hôp. Paris, Oct. 1966, 42, n° 43, 2553-2557.

79. MOZZICONACCI P. - Traitement des méningococcies - Cahiers Coll. Méd. 1967; 8, n° 10, 891-897.

80. MOZZICONACCI P. et LE BOUAR Y.

- Traitement des méningites suppurées (orientation actuelle) JONTH Paris. Pediat., 1970 - 297-310.

81. MOZZICONACCI P. : - A propos du traitement des méningites suppurées. Presse Méd., 79 , 4, 121-22, 23 Janvier 1971.

82. MOZZICONACCI P., LE BOUAR Y. - Traitement des méningites suppurées à germes multirésistants. Ann. Méd. intern., 1971;122,10, 1031-1036.

83. NEIMANN N. : - Etude clinique et biologique de 325 méningites suppur Ann. Méd. Nancy, II 126, 3-73, Octobre 1972.

84. NIUTTA R. : - Associazione trimethoprim-sulfametossazolo nella terapia di alcune malattie infettive. Osservazioni preliminari.
Paper presented at the 18 th Convegno Regionale della Societa lucana di Medicina eChirurgia. Matera/It Décembre 1970.

85. NOVÁKOVÁ J. et al. - - Purulent meningitis in children Cesk. Pediat. 26 : 577-581, 1971. Engl. Abstract.

86. OLSSON R.A., KIRBY J.C. et ROMANSKY M.J.
- Méningite pneumococcique de l'adulte. Aspects clinique, thépeutiques et pronostiques chez 43 malades. - Ann. Int. Med., Oct. 1961, 55, n° 4, 545-549; bibliogr.

87. PECHERE (J.C.), TANCREDE (C.) TANGREDE (D.)
- Association sulfaméthoxazole-triméthoprime : étude de bactéricidie étudiée sur 106 souches microbiennes hospitalières. Compte rendu du 5e Congrés interm. des Maladies infectieuses, Vienne, 31 Août - 5 Septembre 1970, 6,1-10.

88. PENE (P.), BOURGEADE (A.), GIORDANO (C.), et AJEDJE (A.)
- Les méningites à pneumocoques (à propos de 31 observa Sem. des Hôpitaux Paris, 1970, 46, 15, 1000-1009.

89. PIRAME (Y.), PATACQ-CROUTZET (J.); N'GUYEN TRUNG-LUONG, DUJEN (G.), HERAUT (L.) et SAWADOGO (R.).
- Commentaires à propos de 126 cas de méningites à pneumocoques observées à l'hôpital de Ouagadougou (Haute-Volta). Bull. Soc. Path. Exotique, 1968,61,2, 154-160.

90. PORTOS J.-L., SCHAEFFER. - La pathologie infectieuse dans un service de Médecine Générale. Sem. Hôp. Paris, 1971,47,4041,2339-2344.

91. QUADE F. et KRISTENSEN K.P. - Les méningites purulentes; un examen de 658 cas. - Act Med. Scand. Mai 1962, 171 n° 543-550.

92. QUEVAUVILLIERS J. : - Traitement des méningites à méningocoque de l'adulte. Entretiens de Bichat, Thérapeutique, Exp. Scient. Franc. Edit., Paris 1972, p. 141-4.

93. RAPIN M., LISSAC T., AUGUSTIN P.
- Les méningites purulentes de l'adulte. Revue de 112 cas observés de 1947 à 1962. Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris. 1964, 115, 223-241.

94. REY (M.), LAFAIX (Ch.), ZAROUF (M.) TREVOUX (C.), GOLDSTEIN (F.), MATHIEU-SAINT-MAURENT (P.), et ACAR (J.F.).
- L'association ampicilline par voie générale et aminosides par voie intrarachidienne dans le traitement des méningites purulentes. Symposium Bristol sur l'Ampicilline, Evian, 5 Juin 1970.

95. ROY L.P.
- Sulphamethoxazole-trimethoprim in infancy. Med. J. Austr. 58/1, 148-50, 1971.

96. RUSH D.
- H influenzae meningitis : therapeutic trials. New. Engl. J. Med. 287, 1202-3, 7 Décembre 1972.

97. SACRE G.
- Utilisation du sulfaméthoxazole-triméthoprime en pédiatrie. Thése Méd. Nancy, 1972.

98. SALZBERG R.
- Comparative clinical and bacteriological studies with Bactrim and ampicillin in the pediatrics. Praxis, 61, 1051-2, 15 Août 1972.

99. SAMIMY-ZARGAR L. (Mlle).
- Quelques réflexions à propos des méningites purulentes de l'enfant. Thèse, PARIS, 1965, n° 840, 68 p.

100. SANDERS D.Y., GARBEE H. W.
- Failure of response to ampicillin in Hemophilus influenzae meningitis. Amer J. Dis. Child., 1969, 117, 3, 331-333.

101. SAN JUAN M.
- Etude clinique du Bactrim, suspension pédiatrique. Bord. Med.; 5, 19, 2693-6, 1972.

102. SINGER (R.C.).
- Sulfonamide-resistant meingococcal disease. Med. Clin. of North America, 1967, 51, 3, 719-727.

103. SMITH M. H.
- Preliminary evaluation of hetacillin in the treatment of acute bacterial meningitis. Ann. NY Acad. Sci., 145, 502-4, 27 Septembre 1967.

104. SPITZY K.H.
- Dratish eingeschraenkte Indilationen fuer Sulfonamid-Praeparate. Intermistische Praxis, 10, 2, 329, 1970

105. THOMASSIN N., BAROIS A et RAPIN M.
- Traitement des méningites purulentes. - Rev. Praticien, Nov. 1965, 15, n° 30, 3927-3947, bibliogr.

106. THRUPP LD. LEEDOM JM, IVLER D, et al
- Ampicillin levels in the cerebrospinal fluid during treatment of bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 5: 206-213. 1966.

107. TIESLER E.
- Sulfonamide in neuen Kombinationen. Saarlaendisches Aerzteblatt, 11, 629-32, 1972.

108. VERLIAC F., FROTTIER J. TURPIN J.C. et KREISELMAYER G.

- Complication des méningites purulentes : les paralysies périphériques tardives - Rev. Praticien 1967, 17, n° 18, 2589-2597.

109. VIC-DUPONT, MARGAIRAZ A., CARTIER F., ASSAN R.

- Aspects cliniques et thérapeutiques actuels des méningocoocies (à propos de 20 cas observés en 1963). Presse méd., 1964,72,30,2313-2316.

110. WALLACE (JF)., SMITH (RH)., GARCIA (M.) and PETERSDORI (R.G.),

- Amtagonisme between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob. Agent Chemother 1965, 439.

111. WIECK HH. et al. - Therapy of meningitis. Med. 23 : 503-506, 1972.

112. ZAROUF (M.).

- Traitement des méningites purulentes par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime. Thèse, DAKAR, 1971n n° 6.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE 4

MATERIEL D'ETUDE 7

- Service d'hospitalisation 8
- Malades 8
- Le médicament 10

BILAN STATISTIQUE 14

- Age 15
- Sexe 19
- Durée d'évolution 19
- Date d'hospitalisation 23
- Durée d'hospitalisation 27

BILAN CLINIQUE 30

- Le début 32
- Examen à l'entrée 35
- Evolution 39

BILAN BIOLOGIQUE 44

- Etude du LCR 46
  - _étude macroscopique du LCR 47
  - _recherche de germe dans le LCR 47
  - _étude cyto-chimique du LCR 50
- Etude de la sensibilité du germe 56
  - _méthodes 57
  - _résultats 57
  - _discussion 62
- Etude de la NFB 65

BILAN THERAPEUTIQUE 70

CONCLUSIONS 74

RESUME DES OBSERVATIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 83